

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Katarina Režić

POVIJEST I RAZVOJ INZULINSKE TERAPIJE

Specijalistički rad

Zagreb, 2018.

POSILIJEDIPLOMSKI SPECIJALISTIČKI STUDIJ KLINIČKE FARMACIJE

Mentor rada: nasl.doc.dr.sc. Srećko Marušić

Specijalistički rad obranjen je dana 12. travnja 2018. u 12h u Kliničkoj bolnici Dubrava, pred povjerenstvom u sastavu:

1. **prof.dr.sc. Vesna Bačić Vrca**
Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
2. **nasl.doc.dr.sc. Srećko Marušić**
Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
KB Dubrava
3. **prof.dr.sc. Roberta Petlevski**
Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet

Rad ima 104 lista.

Predgovor

Specijalistički rad je izrađen pod vodstvom doc.dr.sc. Srećka Marušića, dr.med., na Zavodu za Kliničku farmakologiju Kliničke bolnice Dubrava, Zagreb.

Željela bih zahvaliti doc.dr.sc. Srećku Marušiću, dr.med., na podršci i sjajnom mentorstvu tijekom izrade i pisanja specijalističkog rada.

SAŽETAK

POVIJEST I RAZVOJ INZULINSKE TERAPIJE

UVOD

Inzulin je peptidni hormon koji se izlučuje endogenom sekrecijom iz β stanica Langerhansovih otočića gušterače kao odgovor na povišenu koncentraciju glukoze u krvi. Cilj liječenja inzulinskom terapijom u bolesnika s dijabetesom je oponašati endogeno lučenje inzulina. Inzulinska terapija je indicirana u šećernoj bolesti tip 1 te u šećernoj bolesti tip 2 kada nije postignuta regulacija bolesti promjenom životnih navika i oralnim antidijabeticima. S vremenom su se na tržištu pojavljivale različite vrste inzulina, od najstarijih koji su bili životinjskog podrijetla, preko humanih inzulina, pa do modernih analoga humanog inzulina.

CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog specijalističkog rada je dobiti bolji i sistematičniji uvid u inzulinsku terapiju, što se planira postići kronološkim pregledom razvoja inzulina i inzulinske terapije, od samih početaka do inzulina u sadašnjoj kliničkoj praksi, s osvrtom na buduću farmakoterapiju.

U cilju poboljšanja farmakoterapije inzulinom, nužno je istražiti i poznavati farmakokinetička i farmakodinamička svojstva inzulina. O tome ovisi ishod liječenja i omogućuje se individualan pristup svakom bolesniku sa šećernom bolesti, što će biti u ovom radu detaljno istraženo i prikazano.

Analizom dostupne literature omogućit će se cjelovitiji uvid i razumijevanje inzulinske terapije. Također će se steći uvid u nedostatke inzulina koji su dostupni na tržištu te će se ukazati na probleme koje treba riješiti razvojem inzulinske terapije u budućnosti.

MATERIJAL I METODE

U ovom specijalističkom radu prikazan je sustavni pregled literature, koja je pretraživana prema temi istraživanja, predmetu istraživanja, autorima i časopisima. Relevantni članci su proučavani na analitički i kritički način s obzirom na postojeća znanja o definiranom problemu. Sastavni dio rasprave ovog rada je vlastito razmatranje proučavane problematike.

Elektroničkim putem su pretražene baze podataka PubMed, stranica *International Diabetes Federation*, smjernica Američkog dijabetološkog društva, *Diabetes Care Program of Nova Scotia*, hrvatskih smjernica za farmakološko liječenje šećerne bolesti tipa 2 te zajedničkih smjernica *American Diabetes Association* i *European Association for the Study of Diabetes* za liječenje hiperglikemije šećerne bolesti tipa 2. Kao izvori podataka korišteni su stručni članci, objavljeni radovi, sažetci radova, stručne knjige, baza sažetaka opisa svojstava lijeka Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) i Europske agencije za lijekove (EMA).

REZULTATI

Literaturni navodi upućuju na važnost daljnjeg razvoja inzulinske terapije u smislu bolje regulacije glikemije, boljeg oponašanja endogene sekrecije inzulina, uz minimalno nuspojava i dobru adherenciju kod pacijenata sa šećernom bolesti tip 1 i tip 2.

ZAKLJUČAK

Razvojem i napredovanjem inzulinske terapije kroz povijest, pacijentima s T1DM i T2DM poboljšala se regulacija šećerne bolesti, kvaliteta života te produžio životni vijek.

Kroz povijest razvoja inzulinske terapije radilo se na pročišćavanju ekstrakta inzulina, produljenju djelovanja inzulina, smanjenju imunogenosti, biosintezi inzulina, rekombinantnoj proizvodnji te razvoju humanih inzulina i njihovih analoga.

Svaka nova generacija inzulina ima određene farmaceutske i farmakokinetičke/farmakodinamske prednosti koje su se u praksi pokazale kroz bolju regulaciju šećerne bolesti i smanjen rizik od nuspojava, poglavito hipoglikemije i porasta tjelesne težine. Potrebna su daljnja istraživanja na području dijabetesa i inzulinske terapije.

SUMMARY

HISTORY AND DEVELOPMENT OF INSULIN THERAPY

INTRODUCTION

Insulin is a peptide hormone secreted by endogenous secretion from β cells of Langerhans's islets pancreas in response to elevated blood glucose concentrations. The goal of treating insulin therapy in diabetic patients is to imitate endogenous secretion of insulin. Insulin therapy is indicated in type 1 diabetes mellitus and in type 2 diabetes mellitus when no life-alteration or oral antidiabetic drug regulation has been achieved. Over time, different types of insulin appeared on the market, from the oldest animal origin, through human insulins to modern human insulin analogues.

OBJECTIVES

The aim of this research is a chronological overview of the development of insulin and insulin therapy, from the beginning to insulin in current clinical practice, with reference to future pharmacotherapy, in order to obtain a better and a more systematic insight into insulin therapy.

In order to improve pharmacotherapy, further research of insulin and its pharmacokinetic and pharmacodynamic properties is a necessity. On this further research depends the success of treating diabetes in the future and the possibility of an individual approach to each diabetic patient.

Analysis of available literature aims to provide a more complete insight and understanding of insulin therapy. Insights into insulin deficiencies that are available on

the market will also be identified, as well as issues that need to be addressed by the development of insulin therapy in the future.

MATERIAL AND METHODS

This research presents a systematic overview of the literature that was searched according to research topic, research objective, authors and journals. Relevant articles have been studied in an analytical and critical manner with respect to existing knowledge of a defined problem. An integral part of the discussion of this paper is its consideration of the problems studied.

The literature search was performed electronically: based on the PubMed, The American Diabetes Association's Guidelines, The Diabetes Care Program of Nova Scotia, The Croatian Guidelines for Pharmacological Treatment of Diabetes Type 2, the common guidelines of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes for Treatment Hyperglycemia of Type 2 Diabetes. As sources of data, the paper uses expert articles, published research, research summaries, professional books, summary descriptions of drug properties of the Agency for Medicinal Products and Medical Products (HALMED) and the European Medicines Agency (EMA).

RESULTS

Literature reports indicate the importance of further development of insulin therapy in terms of better regulation of glycemia, better imitation of endogenous secretion of

insulin, with minimal side effects and good adherence to type 1 and type 2 diabetic patients.

CONCLUSION

Thanks to historical development and advancement of insulin therapy, patients with T1DM and T2DM benefit from improved regulation of diabetes, quality of life and prolonged life expectancy.

The history of insulin therapy has seen developments in purifying insulin extract, prolongation of insulin action, immunogenicity reduction, insulin biosynthesis, recombinant production and development of human insulins and analogs.

Each new generation of insulin has certain pharmacological and pharmacodynamic advantages which have in practice been shown to improve the regulation of diabetes and reduce the risk of side effects, especially hypoglycaemia and weight gain.

Further research in the field of diabetes and insulin therapy is needed.

SADRŽAJ

1. UVOD I PREGLED ISTRAŽIVANJA	1
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	3
3. MATERIJALI I METODE (SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI)	4
3.1. KEMIJSKI SASTAV I STRUKTURA INZULINA	5
3.2. SINTEZA I ENDOKRINA SEKRECija INZULINA	6
3.2.1. <i>Sinteza inzulina</i>	6
3.2.2. <i>Izlučivanje inzulina</i>	7
3.2.3. <i>Endogena sekrecija inzulina</i>	8
3.3. FIZIOLOŠKA ULOGA INZULINA	10
3.3.1. <i>Fiziologija regulacije glukoze</i>	10
3.3.1.1. <i>Mehanizam djelovanja inzulina</i>	11
3.3.1.2. <i>Učinci glukagona na metabolizam glukoze</i>	11
3.3.2. <i>Učinci inzulina</i>	12
3.3.2.1. <i>Učinak inzulina na metabolizam ugljikohidrat</i>	12
3.3.2.2. <i>Učinak inzulina na metabolizam masti i proteina</i>	12
3.4. INDIKACIJA I PRIMJENA INZULINA	13
3.4.1. <i>Indikacije inzulina</i>	13
3.4.1.1. <i>Dijabetes tip 1</i>	13
3.4.1.2. <i>Dijabetes tip 2</i>	13

3.4.2. Primjena inzulina	14
3.4.2.1. Mogućnosti inzulinske terapije	15
3.5. POVIJESNI RAZVOJ INZULINA	20
3.5.1. Povijest otkrića šećerne bolesti	20
3.5.2. Otkriće inzulina	21
3.5.3. Početci proizvodnje inzulina	22
3.5.4. Razvoj inzulina kroz povijest	23
3.5.4.1. Životinjski inzulin	24
3.5.4.2. Sintetski, semisintetski inzulin	26
3.5.4.3. Regularni humani inzulin	27
3.5.4.4. Predmiješani humani inzulini	28
3.5.4.5. Inzulinski analozi	29
3.6. INZULINI U KLINIČKOJ PRAKSI	34
3.6.1. Humani inzulini	34
3.6.1.1. Kratkodjelujući humani inzulini.....	34
3.6.1.2. Srednjedugodjelujući i dugodjelujući humani inzulini.....	36
3.6.1.3. Predmiješani humani inzulini	38
3.6.2. Analози humanog inzulina	40
3.6.2.1. Brzodjelujući inzulini	40
3.6.2.2. Dugodjelujući analози humanog inzulina	44
3.6.2.2.1. Novi dugodjelujući inzulini	48
3.6.2.3. Predmiješani humani analози inzulina	51
3.7. BUDUĆNOST INZULINSKE TERAPIJE	54
3.7.1. Kombinacije inzulinske terapije	54

3.7.2. „pametna“ inzulinska terapija – „smart“ insulin	56
3.7.3. Terapijski sustavi inzulinske terapije u napretku i razvoju	57
3.7.3.1. Inzulinske pumpe	57
3.7.3.2. Oralni inzulin	60
3.7.3.3. Inhalacijski inzulin	60
3.8. SIGURNOST I NUSPOJAVE INZULINSKE TERAPIJE	61
3.8.1. Nuspojave liječenja inzulinom	61
3.8.1.1. Hipoglikemija	61
3.8.1.2. Imunopatologija inzulinske terapije	64
3.8.1.3. Lipodistrofija na mjestu primjene.....	65
3.8.1.4. Porast tjelesne mase	65
3.8.2. Kardiovaskularna sigurnost	66
4. RASPRAVA	70
5. ZAKLJUČAK	74
6. LITERATURA	76
7. ŽIVOTOPIS.....	91

1. UVOD I PREGLED ISTRAŽIVANJA

Inzulin je peptidni hormon koji se izlučuje endogenom sekrecijom iz β stanica Langerhansovih otočića gušterače kao odgovor na povišenu koncentraciju glukoze u krvi. Cilj liječenja inzulinskom terapijom u bolesnika s dijabetesom je oponašati endogeno lučenje inzulina. Inzulinska terapija je indicirana u šećernoj bolesti tip 1 te u šećernoj bolesti tip 2, kada nije postignuta regulacija bolesti promjenom životnih navika i oralnim antidijabeticima.

Prva primjena inzulina bila je 1922. godine, a nedugo nakon toga kreće proizvodnja inzulina. FDA je 1982. godine odobrio prvi humani inzulin za komercijalnu uporabu, a desetak godina kasnije na tržište dolaze i analozi koji se od humanog inzulina razlikuju u strukturalnim ili aminokiselinskim promjenama na peptidnim lancima. I humani inzulini i analozi humanog inzulina se proizvode pomoću nepatogenih sojeva E.Coli rekombinantnom DNA tehnologijom.

S vremenom su se na tržištu pojavljivale različite vrste inzulina, od najstarijih koji su bili životinjskog podrijetla, preko humanih inzulina, pa do modernih analoga humanog inzulina.

Sve se više radi na razvoju dugodjelujućih, bazalnih inzulina produljenog djelovanja koji imaju povoljniju farmakokinetiku i manji rizik od hipoglikemije. Godine 2015. na tržište je izišao prvi bioslični inzulin glargin i novi bazalni ultradugodjelujući inzulin degludek.

Svaka nova generacija inzulina ima određene farmaceutske i farmakokinetičke prednosti koje se u praksi očituju kroz bolju regulaciju šećerne bolesti i manji rizik od nuspojava,

poglavito hipoglikemije. Unatoč tome, trenutno dostupna inzulinska terapija i dalje ima određene rizike kao što su pitanje kardiovaskularne sigurnosti, utjecaj na tjelesnu težinu... Poznavanje koristi i rizika inzulinske terapije u kliničkoj praksi je veoma važno.

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog specijalističkog rada je dobiti bolji i sistematičniji uvid u inzulinsku terapiju, što se planira postići kronološkim pregledom razvoja inzulina i inzulinske terapije, od samih početaka do inzulina u sadašnjoj kliničkoj praksi, s osvrtom na buduću farmakoterapiju.

U cilju poboljšanja farmakoterapije inzulinom, nužno je istražiti i poznavati farmakokinetička i farmakodinamička svojstva inzulina. O tome ovisi ishod liječenja i omogućuje se individualan pristup svakom bolesniku sa šećernom bolesti, što će biti u ovom radu detaljno istraženo i prikazano.

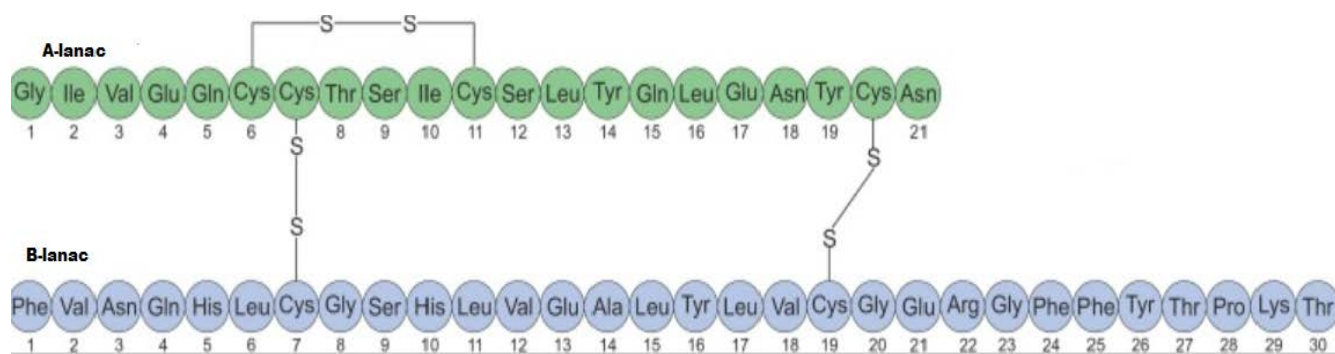
Analizom dostupne literature omogućit će se cjelovitiji uvid i razumijevanje inzulinske terapije. Također će se steći uvid u nedostatke inzulina koji su dostupni na tržištu te će se ukazati na probleme koje treba riješiti razvojem inzulinske terapije u budućnosti.

3. MATERIJALI I METODE (SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI)

Elektroničkim putem su pretražene baze podataka PubMed, stranica *International Diabetes Federation*, smjernica Američkog dijabetološkog društva, *Diabetes Care Program of Nova Scotia*, hrvatskih smjernica za farmakološko liječenje šećerne bolesti tipa 2 te zajedničkih smjernica *American Diabetes Association* i *European Association for the Study of Diabetes* za liječenje hiperglikemije šećerne bolesti tipa 2. Kao izvori podataka korišteni su stručni članci, objavljeni radovi, sažetci radova, stručne knjige, baza sažetaka opisa svojstava lijeka Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) i Europske agencije za lijekove (EMA).

3.1. KEMIJSKI SASTAV I STRUKTURA INZULINA

Inzulin je hormon, po kemijskoj strukturi protein koji se sastoji od 51 aminokiseline. Izgrađen je od dvaju peptidnih lanaca, A-lanca s 21 aminokiselinom i B-lanca s 30 aminokiselinama, međusobno povezanih s dva disulfidna mosta. Sintetizira se i izlučuje iz B-stanica (ili β -stanica) Langerhansovih otočića gušterače. Molekulska masa inzulina iznosi 5.808, a vrijeme poluraspada 4-5 min. Inzulin može vezati cink pri čemu nastaju dimeri ili dolazi do stvaranja još većih agregata. Struktura inzulina se razlikuje u manjoj mjeri između životinjskih vrsta i humanog (ljudskog) inzulina. Najbliži humanom inzulinu je svinjski inzulin. Životinjski inzulin nije bio najučinkovitiji, a problem je bio što je životinjski inzulin sadržavao i primjese ostalih struktura pankreasa, pri čemu je moglo doći do jakih i opasnih alergijskih reakcija. Danas se inzulin proizvodi uz pomoć genetski modificirane kvaščeve gljivice ili bakterije E.coli tehnologijom rekombinantne DNA (1,2). Kemijska struktura inzulina prikazana je na slici 1.

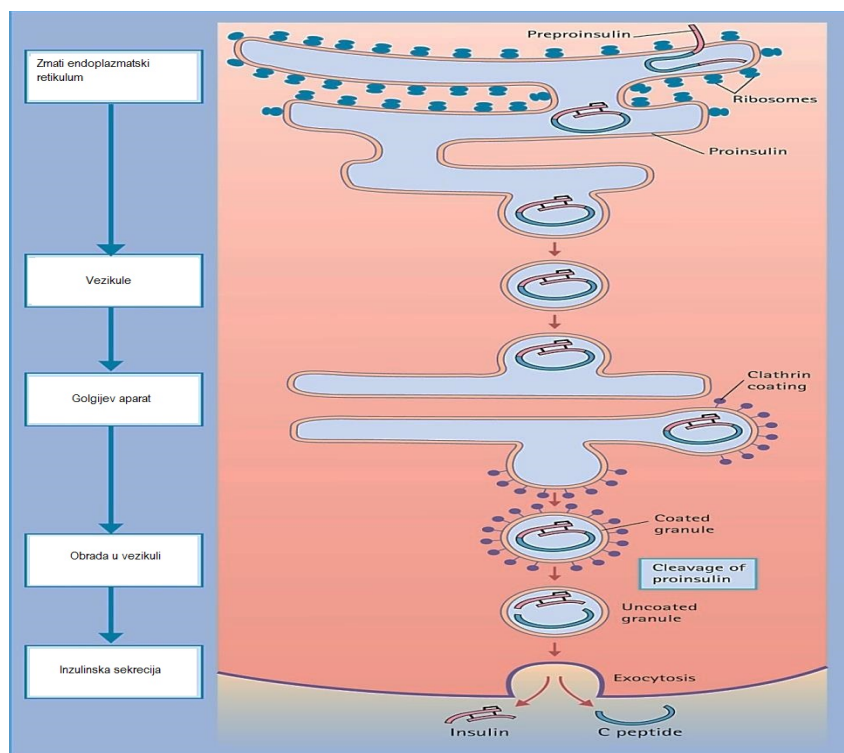


Slika 1. Kemijska struktura inzulina (3)

3.2. SINTEZA I ENDOKRINA SEKRECIJA INZULINA

3.2.1. SINTEZA INZULINA

Inzulin se sintetizira u beta-stanicama Langerhansovih otočića gušterače staničnim mehanizmom sinteze bjelančevina. Sinteza započinje translacijom inzulinske RNA na ribosomima, koji su pričvršćeni na endoplazmatsku mrežicu, te nastaje preproinzulin. Preproinzulin molekulske mase 11.500 se u endoplazmatskoj mrežici razgrađuje u proinzulin relativne molekulske mase oko 9.000 te se sastoji od tri peptidna lanca A, B, i C. Proinzulin se dalje razgrađuje u Golgijevu aparatu u inzulin, sastavljen od lanaca A i B povezanih disulfidnim vezama, te u C-peptidni lanac (vezani peptid) (1). Inzulin i C-peptid se pohranjuju u granule beta stanica i u normalnim uvjetima izlučuju istodobno egzocitozom u ekvimolarnim količinama. Proinzulin i C-peptid nemaju inzulinsku aktivnost, s time da se C-peptid veže za membranske strukture i potiče aktivaciju $\text{Na}^+ / \text{K}^+ \text{-ATP-aze}$ i endotelnu sintezu dušičnog oksida, no važnost C-peptida u reguliranju tih enzima je nejasna. Glavni faktor koji kontrolira sintezu te izlučivanje inzulina je koncentracija glukoze u krvi (7). Sinteza inzulina prikazana je na slici 2.



Slika 2. Sinteza inzulina (4)

3.2.2. IZLUČIVANJE INZULINA

Povećana koncentracija glukoze u krvi potiče lučenje inzulina iz beta stanica. Beta stanice Langerhansovih otočića imaju na sebi velik broj nosača za glukozu GLUT 2 koji su odgovorni da količina ulaska glukoze u beta stanice bude razmjerna njezinoj koncentraciji u krvi pri fiziološkom rasponu. Ulaskom glukoze u stanicu preko nosača ona se djelovanjem glukokinaze fosforilira u glukozu-6-fosfat. Oksidacijom glukoza-6-fosfata nastaje adenozintrifosfat (ATP) koji u stanici inhibira kalijeve kanale osjetljive na ATP. Zatvaranjem kalijevih kanala dolazi do depolarizacije stanične membrane te do otvaranja naponom reguliranih kalcijevih kanala. Ulaskom kalcija u

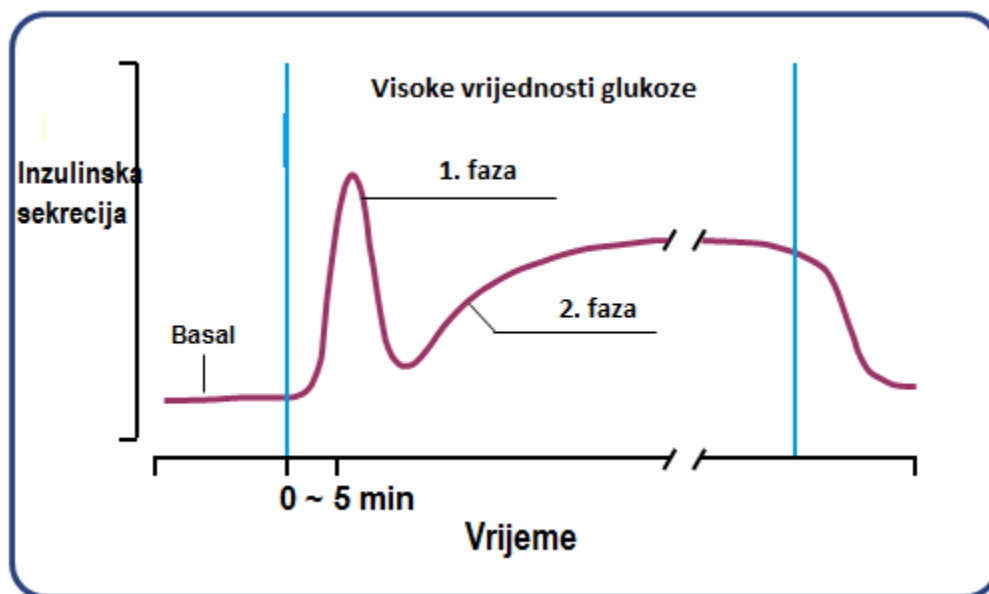
Izlučivanje inzulina prikazano na slici 3.



Sekrecija inzulina regulirana je povratnom spregom između koncentracije glukoze u krvi i lučenja inzulina. Izlučivanje inzulina u bazalnim uvjetima je ustaljeno. Odgovor na porast glukoze u krvi ima dvije faze:

1. faza – održava otpuštanje pohranjenog hormona, brza je i traje nekoliko minuta;
2. faza – kasnija, održava i kontinuirano oslobađa pohranjeni hormon i njegovu novu sintezu. Druga faza je sporija i kontinuirana.

Ovaj odgovor na koncentraciju glukoze u krvi je poremećen u šećernoj bolesti (6,7). Kada je razina glukoze ispod 5 mmol/L, ne postoji poticaj za lučenje inzulina, a kada se koncentracija glukoze u krvi poveća iznad 5,5 mmol/L, dolazi do naglog izlučivanja inzulina. Pri koncentraciji glukoze 20 i 30 mmol/L, lučenje inzulina dostiže maksimum, pri čemu je brzina lučenja 10 do 25 puta veća od bazalne razine. Lučenje inzulina prestaje brzo i to 3 do 5 minuta pošto se koncentracija glukoze smanjila i poprimila vrijednost kakva je kod čovjeka kada je natašte (1). U bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 nedostaje prva faza, a u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 1 nedostaju obje faze (8). Dijagram dvofaznog oslobađanja inzulina prikazan je na slici 4.

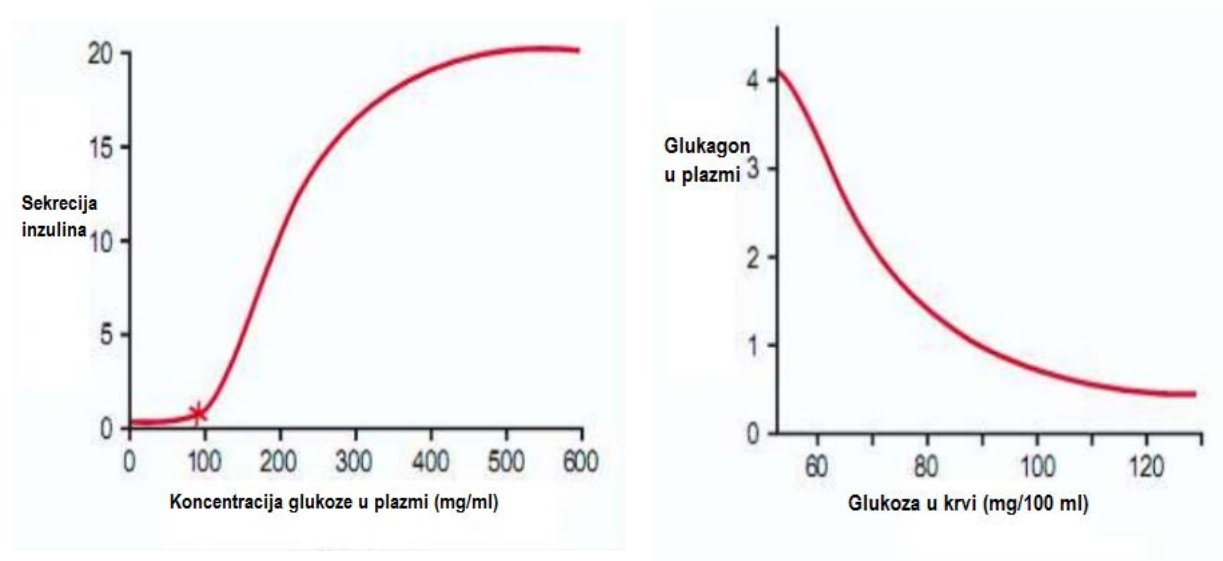


Slika 4. Dijagram dvofaznog oslobađanja inzulina (9)

3.3. FIZIOLOŠKA ULOGA INZULINA

3.3.1. FIZIOLOGIJA REGULACIJE GLUKOZE

Dva hormona koja imaju ključnu ulogu u regulaciji i održavanju koncentracije glukoze u krvi su inzulin i glukagon. Njihove uloge su u osnovi suprotne: inzulin snižava razinu šećera u krvi kad je previsoka, dok glukagon podiže razinu glukoze u krvi kada je preniska. Učinci inzulina i glukagona na regulaciju glukoze prikazani su na slici 5. Normalno natašte raspon razine glukoze u krvi je 4-6 mmol/L. Inzulin je glavni hormon koji kontrolira intermedijarni metabolizam s učincima na mišiće, jetru i masno tkivo. On čuva energiju olakšavajući unos i pohranu glukoze, aminokiselina i masti nakon obroka (8).



Slika 5. Učinci inzulina i glukagona na regulaciju glukoze (1)

3.3.1.1. MEHANIZAM DJELOVANJA INZULINA

Inzulin se veže na specifičan receptor koji je veliki transmembranski glikoproteinski kompleks sastavljen od dvije α -podjedinice i dvije β -podjedinice. α -podjedinice imaju vezno mjesto za inzulin i smještene su izvanstanično, a β -podjedinice imaju tirozin-kinaznu aktivnost i smještene su transmembranski. Vezivanjem inzulina na α -podjedinicu dolazi do konformacijskih promjena i aktivira se tirozin-kinazna aktivnost β -podjedinice, koje djeluju jedna na drugu i na ciljane proteine. Receptori na koje se vezao inzulin grupiraju se u nakupine koje se internaliziraju u vezikule, pri čemu se smanjuje broj receptora na membrani. Inzulin internaliziran u vezikule se razgrađuje u lizosomima, a receptori se recikliraju na staničnoj membrani (8).

3.3.1.2. UČINCI GLUKAGONA NA METABOLIZAM GLUKOZE

Glukagon je hormon kojeg luče alfa-stanice Langerhansovih otočića pri smanjenoj koncentraciji glukoze u krvi. Ima nekoliko funkcija, a najvažnija je funkcija povećanje glukoze u krvi. Učinci glukagona su potpuno suprotni učincima inzulina (slika 5).

Glavni učinci glukagona na metabolizam glukoze su glikogenoliza i povećana glukoneogeneza u jetri. Oba metabolička procesa povećavaju količinu glukoze koja je dostupna ostalim organima u tijelu (1).

3.3.2. UČINCI INZULINA

3.3.2.1. UČINAK INZULINA NA METABOLIZAM UGLJIKOHIDRATA

Inzulin utječe na metabolizam glukoze u većini tkiva, osobito na metabolizam glukoze u jetri. U jetri inzulin inhibira glikogenolizu (razgradnja glikogena) i glukoneogenezu (sinteza glukoze iz neugljikohidratnih izvora). Glavni učinak inzulina u mišićima je olakšavanje unosa glukoze putem prijenosnika nazvanih GLUT-4, stimulacija glikolize i stimuliranje sinteze glikogena. Inzulin povećava unos glukoze u masno tkivo isto putem GLUT-4 receptora, a glavni završni proizvod metabolizma glukoze u masnom tkivu je glicerol (8).

3.3.2.2. UČINAK INZULINA NA METABOLIZAM MASTI I PROTEINA

Inzulin u metabolizmu masti inhibira lipolizu, lipolitičko djelovanje adrenalina, hormona rasta i glukagona, a povećava sintezu masnih kiselina i triglicerida u masnom tkivu i jetri. Na metabolizam proteina inzulin djeluje tako da potiče unos aminokiselina u mišiće i povećava sintezu proteina te smanjuje katabolizam proteina u jetri (8).

3.4. INDIKACIJA I PRIMJENA INZULINA

3.4.1. INDIKACIJE INZULINA

Inzulinska terapija je neophodna u dijabetesu tipa 1 (T1DM), te u dijabetesu tipa 2 (T2DM) ako se zadovoljavajuće regulacija glikemije ne može postići drugim oblicima liječenja.

3.4.1.1. DIJABETES TIP 1 (T1DM)

Cilj liječenja T1DM je primjenom egzogenog inzulina postići inzulinski profil što sličniji fiziološkoj sekreciji inzulina. Najbolja zamjena inzulina postiže se bazal-bolus terapijom tj. višekratnim injekcijama inzulina ili kontinuiranom potkožnom infuzijom inzulinskom pumpom s promjenjivom brzinom infuzije. Primjena supstitucijske inzulinske terapije podrazumijeva izračun potrebe bolus inzulina prema količini ugljikohidrata u obroku, redovitu samokontrolu glikemije te edukaciju i osposobljavanje bolesnika za takav način liječenja (7).

3.4.1.2. DIJABETES TIP 2 (T2DM)

Inzulinska terapija kod šećerne bolesti tipa 2 indicirana je u slučajevima:

- 1) Kada se uz maksimalno podnošljivu kombinaciju oralnih i ostalih neinzulinskih hipoglikemika ne postiže odgovarajuća regulacija glikemije.

- 2) U bolesnika koji su liječeni ili neliječeni prethodno s oralnim antidijabeticima te koji uz simptome imaju prisutne visoke vrijednosti glikiranog hemoglobina HbA1c > 10% .
- 3) U bolesnika s oštećenom jetrom i bubrežnom funkcijom koja sprječava primjenu oralnih i ostalih neinzulinskih hipoglikemika.
- 4) Kod bolesnika hospitaliziranih i akutno interkurentno oboljelih osoba sa šećernom bolesti.

U T2DM prisutna je određena endogena sekrecija inzulina, stoga pristup liječenju ne mora biti složen i zahtjevan kao što je u T1DM. Pristup liječenja varira ovisno o razini očuvane endogene sekrecije inzulina, proizvodnji glukoze u jetri te o perifernoj inzulinskoj rezistenciji (10).

3.4.2. PRIMJENA INZULINA

Ne postoje standardne preporuke koju inzulinsku terapiju koristiti te kako započeti i titrirati inzulinsku terapiju. Liječenje inzulinskom terapijom je individualno, kao što je i svaki bolesnik drugačiji. Početna doza i raspored primjene inzulina se temelje na kliničkoj procjeni, obrocima, fizičkoj aktivnosti te radnim obvezama pojedinca.

Za bolesnike s T1DM višestruke dnevne injekcije ili bazalni/bolus režimi su najbolji način kontrole ovog tipa šećerne bolesti.

U bolesnika s T2DM najčešće se inzulinska terapija započinje jednom dozom bazalnog inzulina, obično navečer i doza se postepeno povećava do postizanje ciljnih vrijednosti glukoze natašte. Ukoliko i nakon toga šećerna bolest nije dobro regulirana, uvodi se

jedna doza prandijalnog inzulina prije najvećeg obroka (bazal-plus terapija), odnosno uvodi se više doza prandijalnog inzulina prije svakog obroka (bazal-bolus terapija). Uz inzulinsku terapiju, obično se nastavlja terapija metforminom. Po potrebi se mogu primjenjivati i drugi antidijabetici, ali uz povećani rizik od hipoglikemije (7,11).

Shema prikazana na slici 6.

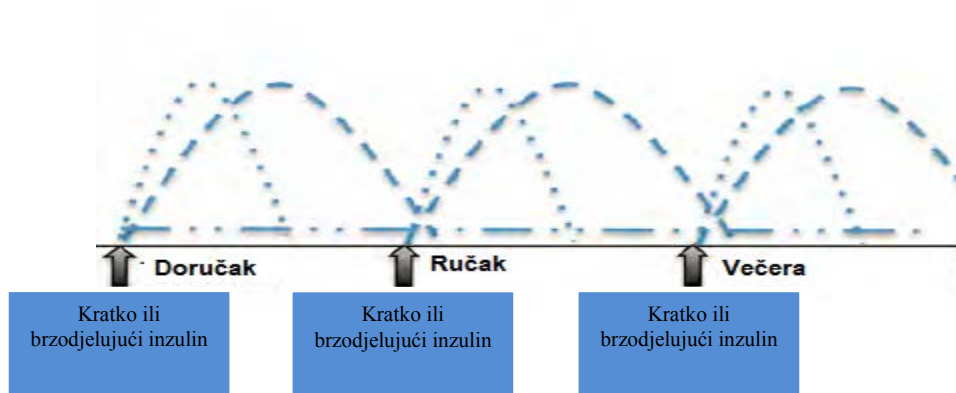


Slika 6. Postupak liječenja inzulinom kod T2DM (11)

3.4.2.1. MOGUĆNOSTI (REŽIMI) INZULINSKE TERAPIJE

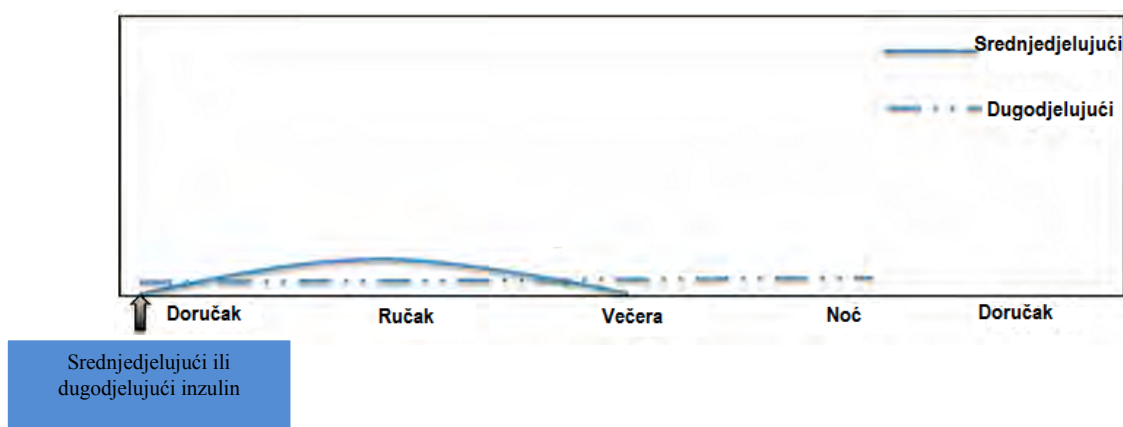
Postoji nekoliko režima inzulinske terapije: prandijalni, bazalni (BOT bazal-oral), bazal-bolus, bazal-plus i predmiješani.

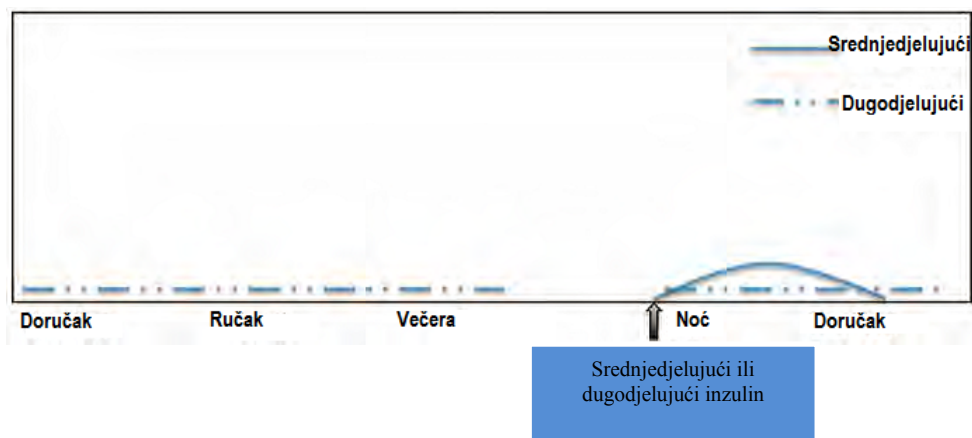
- 1) Prandijalni režim inzulinske terapije najpogodniji je za bolesnike s dominantnim postprandijalnim hiperglikemijama. Prandijalni režim uključuje primjenu kratkodjelujućeg inzulina u 1-3 dnevne doze neposredno prije obroka. Prikazano na slici 7.



Slika 7. Prandijalni režim doziranja inzulinske terapije (12)

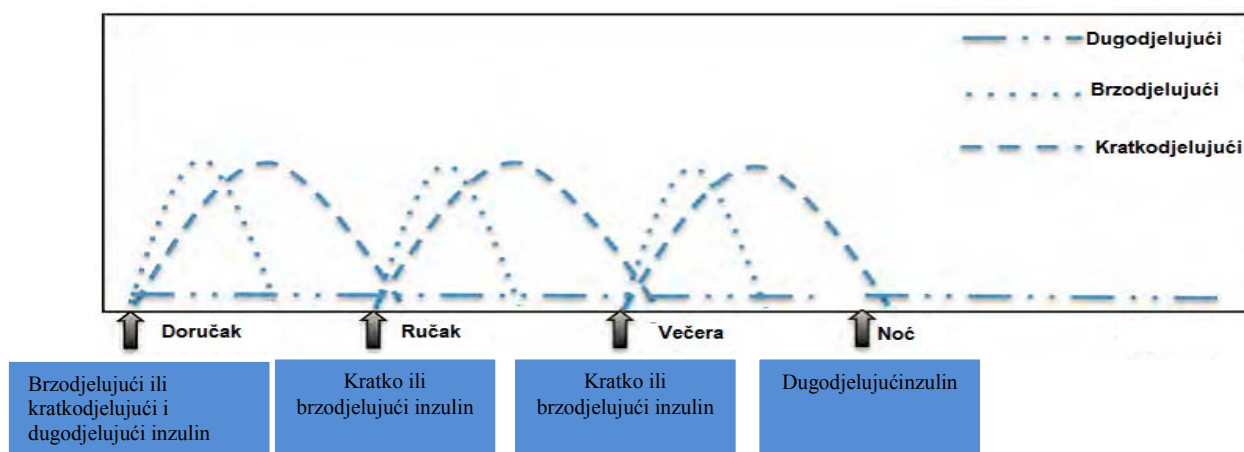
- 2) Bazalni/ bazal-oral terapija (BOT) uvodi se ukoliko je dominantna hiperglikemija natašte (znak nedostatnosti endogenog lučenja inzulina za pokrivanje bazalne glikemije uzrokovane glukoneogenezom) i kada promjena životnih navika, tjelovježba te maksimalna doza oralnih antidijabetika više nisu dostatne za regulaciju glikemije. Primjenjuje se u jednoj (ili dvije) doze dugodjelujući inzulin uz terapiju s oralnim antidijabeticima. Prikazano na slici 8.





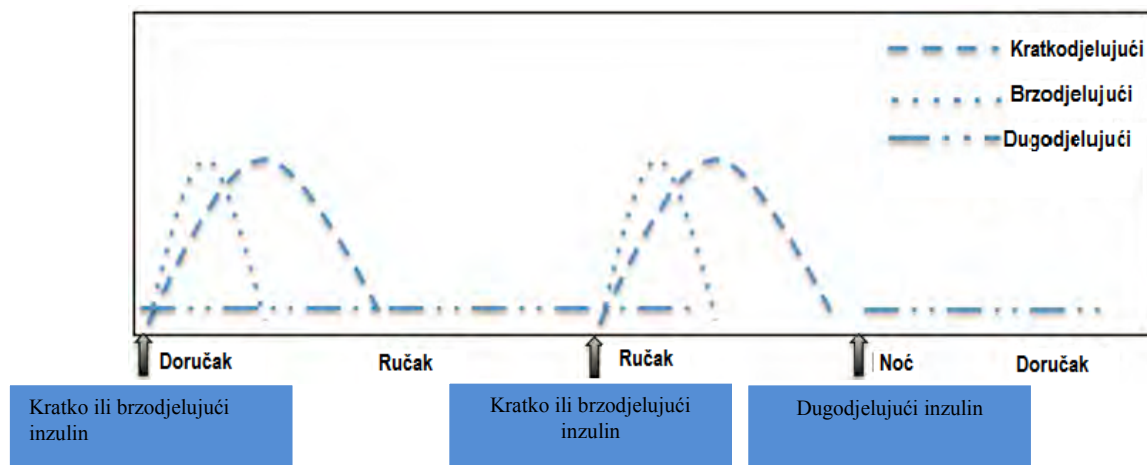
Slika 8. Primjer bazal (bazal-oral) režima doziranja inzulinske terapije (12)

3) Bazal-bolus režim inzulinske terapije je intenzivni režim liječenja. Kombinira se primjena kratkodjelujućeg i dugodjelujućeg inzulina u ukupno četiri do pet aplikacija dnevno. Ovaj režim terapije najbolje imitira endogeno lučenje inzulina u zdravih pojedinaca te se postiže najbolja glukoregulacija. Ovo je najčešći oblik liječenja u oboljelih od T1DM. Primjer doziranja prikazan na slici 9.



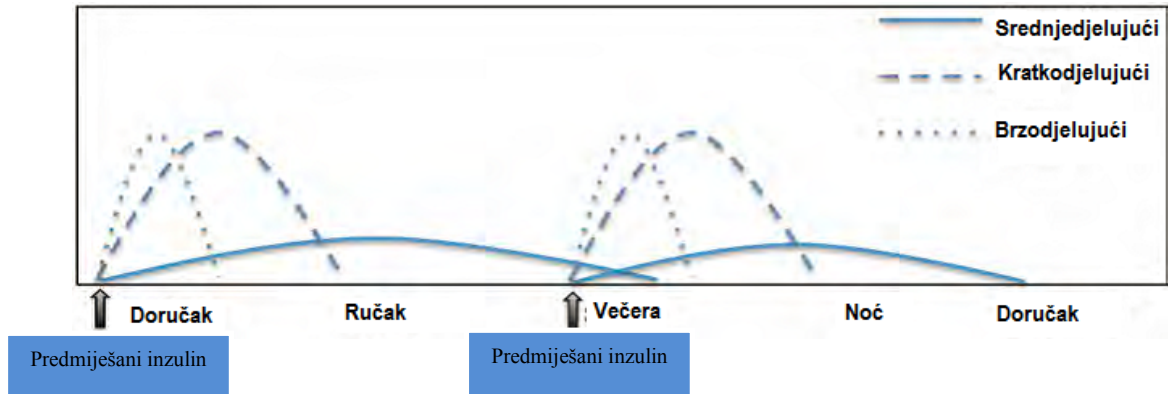
Slika 9. Primjer bazal-bolus režima inzulinske terapije (12)

- 4) Bazal-plus režim podrazumijeva aplikaciju dugodjelujućeg inzulina u večernjoj dozi plus jednu do dvije aplikacije prandijalnog inzulina. Najčešće se uvodi kad se na bazal-oralnom režimu ne postiže ciljna vrijednost HbA1c. Primjer ovog oblika liječenja prikazan je na slici 10.



Slika 10. Primjer bazal-plus režima inzulinske terapije (12)

- 5) Predmiješani režim inzulinske terapije jednom aplikacijom inzulina omogućuje brzi inicijalni hipoglikemijski učinak, nakon kojeg slijedi prolongirani učinak koji traje satima. Ovim režimom predmiješani inzulin se aplicira dva do tri puta dnevno. Nedostatak ovog režima je nedovoljna fleksibilnost u prilagodbi doze i vremena primjene inzulina, što zahtijeva striktno pridržavanje rasporeda obroka kod pacijenata. Na slici 11 prikazana je aplikacija predmiješanog inzulina dva puta dnevno (13,14).



Slika 11. Primjer predmiješanog režima inzulinske terapije (12)

3.5. POVIJESNI RAZVOJ INZULINA

3.5.1. POVIJEST OTKRIĆA ŠEĆERNE BOLESTI

Šećerna bolest prvi put je spomenuta 1552. godina prije Krista, na tzv. Ebersovom papirusu, koji sadrži zapise koji opisuju poliuriju kao simptom. U zapisima hindskih liječnika iz oko 400.-500. godine prije nove ere prvi put se opisuje slatkoća urina te se opisuju dva osnovna „tipa“ bolesti uz preporuke za liječenje. Opisano je da se bolest uglavnom javlja u pretilih osoba, a kao liječenje se preporučuju fizička aktivnost i neograničene količine povrća. U mršavih bolesnika, u kojih se bolest označava mnogo ozbiljnijom, preporučuje se visokokalorična dijeta. Aretius u 2. stoljeću nove ere uvodi naziv dijabetes prema grčkoj riječi *diabainein* što znači „prolaziti“, s obzirom da je uočio kako se tekućina ne zadržava u tijelu. On opisuje bolest kao poliuriju, pojačanu žeđ i kratko preživljavanje bolesnika.

U 11. stoljeću nazivu dijabetes dodaje se oznaka *mellitus* prema latinskoj riječi koja znači med. Tako nastaje današnji naziv bolesti *diabetes mellitus* (DM). Nakon toga, značajnog napretka u razumijevanju bolesti nije bilo sve do 16. stoljeća, tj. do Paracelsusove reforme dotadašnjeg medicinsko-znanstvenog koncepta. U narednim stoljećima novi znanstveno-istraživački pristup dovodi do novih zapažanja i spoznaja o šećernoj bolesti.

Pravi istraživački period u diabetologiji počinje u 19. stoljeću. Claude Bernard eksperimentima otkriva da jetra izlučuje tvar koja utječe na razinu šećera u krvi. Godine 1857. on je izolirao glikogen, čime postaje poznata uloga jetre kao važnog organa u

šećernoj bolesti. Godine 1869. Paul Langerhans u svojoj doktorskoj disertaciji predstavlja stanice gušterače koje su poslije po njemu nazvane Langerhansove stanice. Jedno od najvećih pronalazaka u povijesti medicine je otkriće i izolacija inzulina na Sveučilištu u Torontu 1921./22. godine (15).

3.5.2. OTKRIĆE INZULINA

Kanadski znanstvenici Fredrick G. Banting, Charles H. Best, J.J.R. Macleod i James B. Collip su 1921. godine otkrili inzulin, peptid koji smanjuje šećer u krvi. Oni su ekstrahirali inzulin iz životinjskih otočića gušterače. Do otkrića inzulina, T1DM je bila smrtna bolest. Zahvaljujući ovom otkriću, po prvi put postalo je mogućim uspješno liječenje šećerne bolesti. Istraživači su dali patentna prava Sveučilištu u Torontu te pomogli dijabetičarima diljem svijeta u preživljavanju kroz upotrebu izoliranog inzulina (16).

U siječnju 1922. prvu injekciju inzulina dobio je 14-godišnji dječak. Dječak je bio na odjelima Opće bolnice u Torontu i imao je dijabetes od prosinca 1919. Bio je vrlo slab i nije se očekivalo da će živjeti još dugo. Jedanaesti siječnja dobio je prvu injekciju ekstrakta gušterače, ali nije bilo vidljive kliničke koristi od ove injekcije. Dječak je dobio apsces od 7.5 cm na mjestu primjene injekcije. Injekcije su mu ponovno dane između 23. siječnja i 4. veljače, a rezultat je bio očigledno poboljšanje; glukoza u urinu je pala te su nestala ketonska tijela iz urina, dječak se osjećao bolje i spašen je od moguće smrti. Kada je prekinuta terapija primjene ekstrakta, svi simptomi i nalazi se vraćaju. Prva osoba s dijabetesom je spašena od smrti, Leonard je živio do 1935. godine (16,17).

Godine 1923. sir Frederick Grant Banting i John James Richard Macleod za otkriće inzulina dobivaju Nobelovu nagradu iz fiziologije i medicine, koju odlučuju podijeliti sa suradnicima Bestom i Collipom. Drugu Nobelovu nagradu za inzulin dobio je 1958. godine Frederick Sanger, koji je napravio važan napredak u definiranju aminokiselinskog slijeda inzulina – pokazao je sastav molekule inzulina, koja se sastoji od dvaju lanaca povezanih disulfidnim mostovima.

Godine 1969. Dorothy Crowfoot Hodgkin dobiva Nobelovu nagradu za opis trodimenzionalne strukture inzulina, a 1977. godine Rosalyn Sussman Yallow dobiva Nobelovu nagradu za radioimunoanalizu inzulina (18).

3.5.3. POČETCI PROIZVODNJE INZULINA

Prvi inzulin je proizveden na Sveučilištu u Torontu, 30. svibnja 1922. godine. Laboratoriji Sveučilišta u Torontu, koji su izvorno bili uključeni u projekt inzulina, zbog povećane potrebe za njegovom proizvodnjom ubrzo više nisu bili dovoljno opremljeni. Sveučilište stoga potpisuje ugovor o suradnji s farmaceutskom kompanijom Eli Lilly iz Indianapolisa – ona će platiti naknadu za potporu daljnjeg istraživanja u zamjenu za proizvodna prava inzulina za sjever i jug Amerike.

Godine 1922. danski dobitnik Nobelove nagrade za fiziologiju prof. August Krogh obilazio je Ameriku sa svojom ženom Marie, predavajući o svom radu. Njegova žena Marie Krogh bila je liječnica, bavila se istraživanjem o metaboličkim bolestima te je i sama bolovala od šećerne bolesti tipa 2. Slušajući o otkriću inzulina, par odlazi u Toronto, gdje upoznaju prof. Macleoda, doznaju za „novi lijek“ za šećernu bolest koji se

već uspješno primjenjuje i dobivaju dozvolu za proizvodnju u Danskoj. Dolaskom u Dansku kontaktiraju prof.dr.Hansa Christiana Hagedorna (stručnjak za regulaciju šećera u krvi) i razrađuju postupak proizvodnje inzulina. August Krogh osniva kompaniju Nordisk inzulin. Kompanija Nordisk inzulin bila je neprofitno poduzeće, međutim zajedno s kompanijom Novo bila je odgovorna što je Danska postala najveći proizvođač inzulina nakon SAD-a. Dvije tvrtke Nordisk i Novo 1989. godine spojile su se u Novo Nordisk.

U Velikoj Britaniji, vijećnik za medicinska istraživanja Sir Henry Dale shvatio je značajnost inzulina i otputovao u Toronto kako bi skupio informacije. Britanska farmaceutska industrija je bila opreznija u proizvodnji inzulina. Radili su više istraživanja i procjena rizika, tako da prvi proizvedeni britanski inzulin nije bio dostupan do 1923., a i kad je proizveden, bio je jako skup. Rana proizvodnja inzulina je bila nepročišćen proces, dugoročna glikemička kontrola je bila slaba te su alergije na inzulin bile uobičajene. Rani inzulin je bio topljiv, kratkog djelovanja, a bolesnici su morali izdržati brojne dnevne injekcije koje su se sastojale od velikih količina inzulina (18, 19).

3.5.4. RAZVOJ INZULINA KROZ POVIJEST

Kao što je opisano u odjeljku 3.5.3., prvi inzulin je otkriven 1921. godine, a 1922. prvi je pacijent liječen inzulinom izoliranim iz gušterače psa. Od tada se radilo na napretku produljenja djelovanja inzulina, pročišćavanju ekstrakta inzulina te uvođenju biosinteze inzulina i inzulinskih analoga (20).

3.5.4.1. ŽIVOTINJSKI INZULIN

Prije otkrića inzulina, T1DM bio je smrtna bolest zbog neizbježnog razvoja dijabetičke ketoacidoze. Primjenom prvih inzulina životinjskog porijekla smanjena je smrtnost. Inzulini su bili izolirani iz gušterače svinje ili goveda, a za aplikaciju korištene su staklene štrcaljke i igle koje su se oštrile prije ubrizgavanja. Inzulinske alergije, apscesi, lipodistrofija i stvaranje protutijela inzulina samo su neki od nedostataka prve primjene inzulina životinjskog porijekla. Ove nuspojave uglavnom su bile povezane s nečistoćom i porijeklom inzulinskog preparata.

Intenzivno se radilo na pročišćivanju životinjskog inzulina. Trajanje djelovanja životinjskog preparata inzulina je kratko i pacijenti su trebali više injekcija na dan da se izbjegnu hiperglikemije (20).

Životinjski inzulin je bio topljiv, a vršna koncentracija se postizala između 2-4 sata, što je često dovodilo do noćnih hipoglikemija. Inzulini dužeg djelovanja bili su jako potrebni. Godine 1936. razvijen je prvi životinjski inzulin s polaganim oslobađanjem (dužim djelovanjem) – protamin cink inzulin (PZI). Korištenje protamina i cink inzulina zajedno rezultiralo je većom kemijskom stabilnošću nego upotreba inzulina i protamina odvojeno. Protamin cink inzulin ima spor početak djelovanja od 1 do 3 sata, a trajanje djelovanja do 24 sata, tako da je smanjen rizik od hipoglikemije (21).

Deset godina kasnije, u Hagedorn laboratoriju u Danskoj od strane Nordiska 1946. je razvijena izofan-inzulinska formulacija poznata kao natural protamin Hagedorn NPH (22). NPH je srednje brzodjelujuća inzulinska formulacija koju čine promjenjiva smjesa kompleksa protamina, proteina izoliranog iz sperme ribe koji je smanjio topljivost

inzulina, te modificirana koncentracija cinka. NPH se originalno proizvodio kombinacijom protamina sa životinjskim inzulinom, a poslije se dodavao inzulinu koji se proizvodio korištenjem rekombinantne DNA tehnologije. To je još uvijek najčešće korišteni inzulin s produljenim djelovanjem (20). Ovo otkriće predstavljalo je veliki benefit za mnoge oboljele od šećerne bolesti. Izofan inzulin se može miješati s topljivim inzulinom, što dovodi do naprednije kontrole glikemije, manje injekcija i veće fleksibilnosti u načinu liječenja (22). NPH je dugodjelujući bazalni inzulin njegovo je djelovanje trajalo 12-16 sati (20).

Godine 1953. dolazi do proizvodnje Lente inzulina, dugodjeljućeg inzulina (*semilente*, *lente* i *ultralente*) koji je omogućio još jedan stupanj fleksibilnosti liječnicima i pacijentima oboljelim od šećerne bolesti te bolju individualizaciju terapije (22). Lente obitelj inzulina uključuje mješavinu svinjskog i goveđeg inzulina te male količine PZI da se postigne raspon trajanja djelovanja s nižim rizikom od imunogenosti u usporedbi s PZI. Najduže djelujući od tih inzulina je goveđi ultralente inzulin s trajanjem djelovanja približno PZI. Goveđi ultralente inzulin ima veću imunogenost nego kraće djelujući članovi obitelji Lente, koji su svinjski inzulini. Lente inzulini ubrizgavani su jednom ili dva puta dnevno (BID) i njihova apsorpcija je varirala od mjesta do mjesta ubrizgavanja. Za ubrizgavanje kristala cink acetata inzulina, bile su potrebne velike igle. Ovi ultradugodjelujući inzulini imaju biološku aktivnost koja traje 2 do 3 dana, a kod pacijenta s bubrežnim oštećenjem ona traje 4 do 5 dana. Oni imaju prednost trajanja djelovanja do 24 sata, međutim imaju izraženu vršnu koncentraciju, nepredvidive hipoglikemije te su imunogeni (20).

U 1970-ima proizvodnja visokopročišćenih životinjskih inzulina smanjuje dozu inzulina potrebnu za kontrolu dijabetesa i djelomično sprječava lokalne reakcije poput lipoatrofije. Proces pročišćavanja inzulina smanjio je učestalost nuspojava, ali daljnja poboljšanja su još uvijek bila potrebna. Eli Lilly i glavni kemičar tvrtke George Walden razvili su metodu izoelektričnog taloženja za poboljšanje stabilnosti i čistoće inzulina. Ipak, postojali su problemi sa standardizacijom i dosljednošću od serije do serije, varirajući za 10% (20).

3.5.4.2. SINTETSKI, SEMISINTETSKI INZULIN

Sintetski inzulini su razvijeni kako bi pacijentima sa šećernom bolešću bili učinkovitija i lakše dostupna alternativa životinjskom inzulinu. Sintetski inzulin proizveden je šezdesetih godina u laboratorijima iz SAD-a, Njemačke i Kine slijedeći karakterizaciju strukture aminokiselina humanog inzulina. Sintetski inzulin je prvi protein sintetiziran in vitro. Priprema se pomoću nekoliko tehnika, uključujući ukupnu kemijsku sintezu, semisintezu, koja uključuje zamjenu alanina u svinjskom inzulinu s treoninom i metodom rekombinantne DNA tehnologije. U usporedbi semisintetskog humanog inzulina i svinjskih inzulina nije pokazana značajna razlika u kontroli glukoze u krvi, tj. u učinkovitosti. Hipoglikemija je i dalje ostala značajan problem (20).

3.5.4.3. HUMANI INZULIN

Razvojem rekombinantne DNA tehnologije konačno je dopuštena velika sinteza inzulina. Godine 1978. znanstvenici iz Genentecha koriste rekombinantnu DNA tehnologiju za sintezu lanca A i B inzulina u *Escherichia coli*. In vivo, inzulin se sintetizira cijepanjem velikih polipeptida proinzulina koji generira C peptid i kovalentno povezuje A i B lanac inzulina. Međutim kada se inzulin proizvodi in vitro tehnologijom rekombinantne DNA, lanci A i B se sintetiziraju odvojeno pomoću *E. coli*, a zatim se lanci biokemijski udruže.

1982. godine Eli Lilly & Company razvijaju kratkodjelujući inzulin, regularni, Humulin R i srednje dugodjelujući inzulin, intermitentni, NPH inzulin zvani Humulin N. U testiranjima koja su provedena regularni humani inzulin je bio dobra alternativa životinjskom inzulinu. Novo Nordisk je 1987. počeo proizvoditi biosintetski humani inzulin (BHI). Tijekom razvoja regularnih/kratkodjelujućih humanih inzulina razmatralo se napredovanje u čistoći inzulina, vrstama i karakteristikama sredstava za usporavanje djelovanja, međutim farmakokinetički/farmakodinamički parametri regularnog i intermedijarnog humanog inzulina nisu u potpunosti odgovarali inzulinskoj sekreciji zdravog pojedinca.

U bolesnika koji nemaju dijabetes, inzulin postiže maksimalnu koncentraciju 30-45 minuta poslije uzimanja hrane, nakon čega slijedi pad koncentracije inzulina, dok 2-3 sata kasnije koncentracija inzulina pada do bazalnih vrijednosti. Usporeni početak djelovanja i dugo trajanje djelovanja regularnih humanih inzulina povećavaju rizik da pacijent razvije ranu postprandijalnu hiperglikemiju iza koje slijedi hipoglikemija prije

sljedećeg obroka. Učinak srednje dugodjelujućeg NPH inzulina traje samo 12-18 sati, a postoji značajna razlika u bioraspoloživosti jer se NPH suspenzije moraju miješati prije injekcije, a i s obzirom na mjesto aplikacije inzulina može dovesti do varijabilnosti u apsorpciji NPH.

U studijama usporedbe liječenja biosintetskim humanim inzulinom i svinjskim/goveđim inzulinom u bolesnika s dijabetesom, razina glukoze na tašte, bila je veća tijekom liječenja biosintetskim humanim inzulinom, što zasigurno proizlazi iz različitih farmakokinetičkih svojstava biosintetskih humanih inzulina. Prethodna ispitivanja su pokazala da se biosintetski humani inzulin apsorbira i eliminira brže nego pročišćeni svinjski inzulin. Pacijentova adherencija u doziranju regularnog humanog inzulina i NPH može biti potencijalno problematična zbog potencijalnih hipoglikemijskih epizoda. Regularni humani inzulini imaju relativno spor početak djelovanja te ih treba primjenjivati 30-60 minuta prije obroka, što je teško predvidjeti.

Zbog ograničenja regularnih humanih inzulina i intermitentnih NPH inzulina, u potrebi da oponašaju izlučivanje inzulina kod zdravog pojedinca te zbog uobičajenog miješanja NPH i regularnih humanih inzulina, što je često rezultiralo kontaminacijama i varijabilnostima, dolazi do razvoja predmiješanih inzulina (20,23).

3.5.4.4. PREDMIJEŠANI HUMANI INZULINI

Predmiješani humani inzulini poboljšali su glikemijsku kontrolu te adherenciju i životni stil pojedinih pacijenata. Sadrže kombinaciju intermitentnog i regularnog inzulina u jednoj bočici. Oni su omogućili pacijentima davanje manje dnevnih injekcija u usporedbi

s klasičnom bazal-bolus terapijom, koja zahtjeva injekciju brzodjelujućeg inzulina prije obroka i srednje ili dugodjelujućeg inzulina ujutro ili prije spavanja. Poznati su kao bifazični inzulini i dostupni su u različitim kombinacijama. Primjerice dvofazni humani inzulin 30/70 sadrži 30% kratkodjelujućeg humanog inzulina i 70% intermitentnog NPH inzulina, dok 50/50 sadrži 50% kratkodjelujućeg i 50% intermitentnog inzulina (22).

Kod nekih pacijenata predmiješani inzulini postižu trajanje i do 24 sata, a maksimalni se učinak postiže između 2 i 8 sati. Daljnjim razvitkom adherencije pacijenata predmiješani su inzulini postali dostupni u uređajima oblika olovke, čime se smanjila potreba za odvojenim bočicama i iglama. Smanjile su se pogreške samodoziranja pacijenta, tj. varijabilnost u dozama, što je bilo povezano s računanjem doze pojedine komponente i miješanjem istih, međutim postoje neka druga ograničenja predmiješanih inzulina (20).

3.5.4.5. INZULINSKI ANALOZI

Do ranih 1990-ih godina veliki su koraci napravljeni u razvoju inzulina. Iako je životinjski inzulin smanjio stopu smrtnosti od dijabetesa, problemi s dostupnošću i velika varijabilnost između serija doveli su do teškoća u određivanju pravilne doze i do hipoglikemija. Dok je dostupnost sintetičkog inzulina smanjila neke od tih problema, hipoglikemija je ostala glavno pitanje i pacijenti su trebali višestruke injekcije tijekom dana. Tehnologija rekombinantne DNA riješila je problem s proizvodnjom inzulina i razvoj agenasa za produženo djelovanje, no farmakokinetički/farmakodinamički profil sintetičkog inzulina još nije oponašao endogeni inzulin. Predmiješani inzulini poboljšali su kontrolu glikemije, smanjili varijabilnost inzulina zbog miješanja komponenti te

smanjili potrebu za injekcijama po danu, međutim pacijentovo pridržavanje režima inzulina još uvijek je problematično zbog potrebe za ubrizgavanjem 30-60 min prije obroka, zbog upotrebe šprica i varijabilnosti doze pri pripremi bočica i štrcaljki. Unatoč razvoju olovaka za aplikaciju inzulinske terapije, bočice i štrcaljke su još uvijek najčešći način davanja inzulinske terapije. Stoga su novi inzulinski preparati bili potrebni da pruže ili brži početak i kraće trajanje djelovanja da se mogu primjenjivati neposredno prije jela, ili duže djelovanje s periodom bez hipoglikemija između injekcija (20,23).

Analozi inzulina su dizajnirani da osiguraju bilo bazalnu ili bolus opciju koja simulira normalnu inzulinsku fiziologiju i sekreciju bliže endogenoj sekreciji, smanje hipoglikemije i omoguće bolju apsorpciju inzulina. Inzulin se sastoji od A lanca koji se sastoji od 21 aminokiseline i B lanca koji se sastoji od 30 aminokiselina. Zamjena aminokiselina na određenim mjestima uzduž bilo kojeg od ovih lanaca čini osnovu za proizvodnju inzulinskih analoga.

Zamjene na N kraju lanca A i C kraj lanca B mogu promijeniti afinitet inzulina za njegov receptor jer su ta područja mjesta vezanja receptora. C terminal lanca B je kritičan za pretvorbu stabilnih inzulinskih heksamera u dimere koji se dalje pretvaraju u apsorbirajuće monomere. Zamjena na navedenim regijama može pridonijeti brzini apsorpcije inzulina.

Te supstitucije uključuju zamjenu prirodnih sekvenci prolina na položaju B28 i lizina na položaju B29 u inzulin lispro; prirodne sekvence prolina na položaju B28 supstituirana s aminokiselinom asparagin u inzulin aspart; prirodne sekvence asparagina na poziciji B3 zamijenjena s lizinom i glutaminska kiselina umjesto lizina na poziciji B29 u inzulin glulizin.

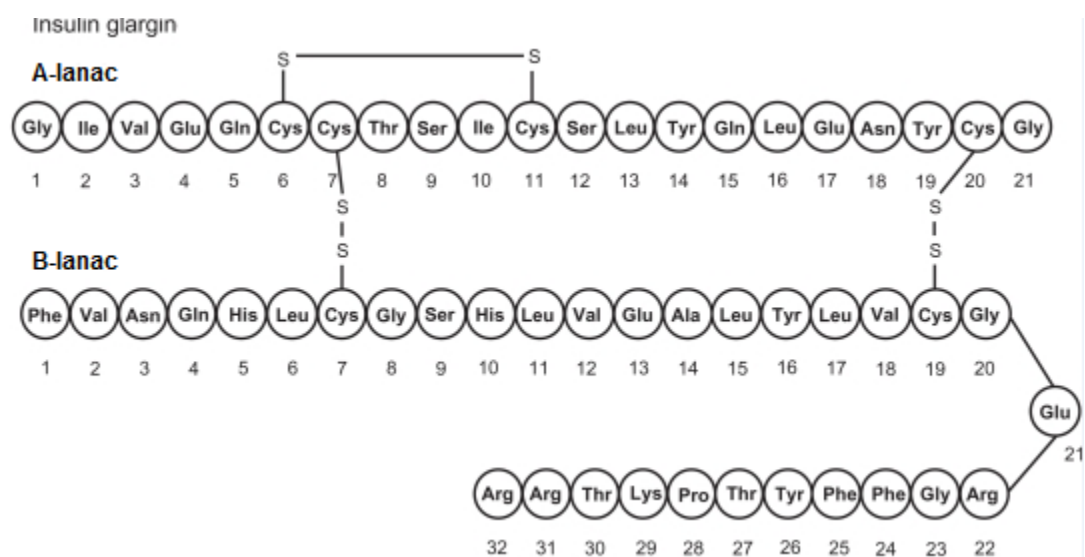
Inzulinske molekule bazalnih analoga također mogu imati izmjene na položaju B30. Inzulin glargin ima produljenje C kraja lanca B, dva argininska ostatka umetnuta su u položaj B30 i zamijenjena asparagina s glicinom na položaju A 21 (slika 12).

Bazalni inzulin detemir je proizveden izostavljanjem aminokiseline treonin na položaju B30 molekule humanog inzulina i dodavanjem ostatka miristinske kiseline u ϵ - amino skupini lizinskog ostatka na B29 (slika 13).

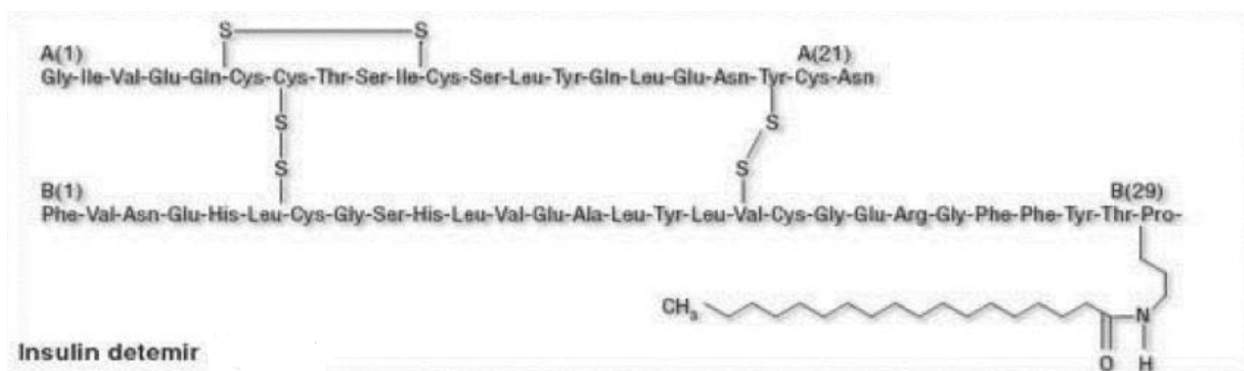
Novi dugodjelujući inzulinski analog degludek ima isti aminokiselinski slijed koji odgovara humanom inzulinu osim Thr B30 je izbrisana i na mjesto Lys B29 je vezana 16-ugljkovodična masna dikiselina s glutaminskim kiselinskim prostorom (slika 14) (20).

Za razliku od promjenjive apsorpcije rekombinantnog humanog inzulina, apsorpcija analoga bazalnog inzulina se ne razlikuje od mjesta ubrizgavanja. Njihova predvidljiva apsorpcija je razlog preferiranja bazalnih inzulina u T2DM. U kliničkim ispitivanjima analoga bazalnog inzulina dugog djelovanja hipoglikemija je značajno smanjena (21).

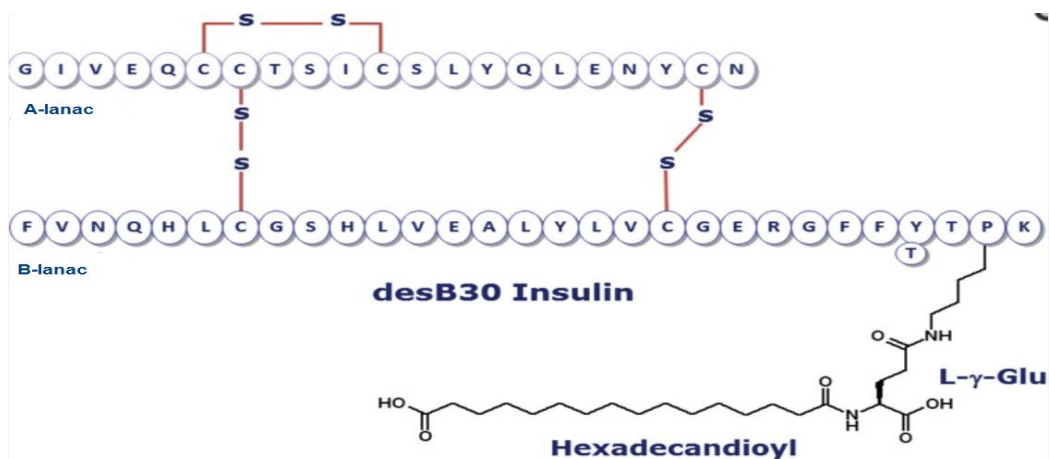
Analogni predmiješani inzulini su se razvili kako bi se smanjila pogreška pacijenata pri kombiniranju inzulina i kako bi se osigurala bazalna i bolusna pokrivenost u jednom ubrizgavanju. Predmiješani inzulinski analozi ne mogu osigurati optimalnu kontrolu glikemije za sve pacijente zbog fiksnog omjera njihovih komponenti (20). Kronologija razvoja inzulinske terapije prikazana je na slici 15.



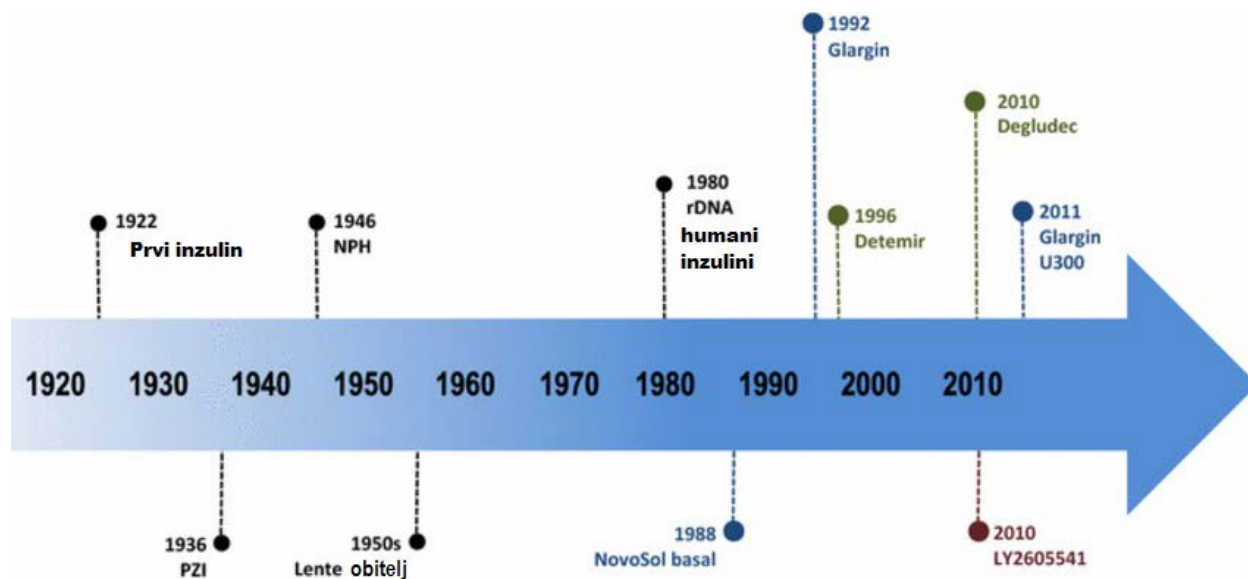
Slika 12. Slikovni prikaz inzulina glargina (24)



Slika 13. Slikovni prikaz inzulina detemir (25)



Slika 14. Slikovni prikaz inzulina degludek (26)



Slika 15. Kronologija razvoja inzulinske terapije (27)

3.6. INZULINI U KLINIČKOJ PRAKSI

Prvi humani inzulin odobren je za komercijalnu upotrebu od strane FDA 1982. godine, a desetak godina kasnije na tržištu se pojavljuju analozi humanom inzulinu koji se od njega razlikuju u aminokiselinskim ili strukturalnim promjenama na peptidnim lancima. I humani i analozi humanom inzulinu se proizvode pomoću nepatogenih bakterijskih sojeva *E.coli*, no u humanih analoga genetski kod za pojedine aminokiseline se modificira, što omogućuje prikladniju farmakodinamiku, predvidljivu apsorpciju i učinak (ultrakratko ili ultradugo) (28).

3.6.1. HUMANI INZULINI

Inzulini, uključujući i humane inzuline, klasificiraju se prema početku i trajanju djelovanja. Tako razlikujemo:

3.6.1.1. KRATKODJELUJUĆE HUMANE INZULINE

Kratkodjelujući humani inzulini su bistre otopine s početkom djelovanja za 30 minuta nakon aplikacije, vršnu koncentraciju postižu za 1-3 sata, a vrijeme djelovanja je do 8 sati. Aplicira se obično 30 min prije obroka, dva ili tri puta dnevno. Cilj je kontrolirati porast glukoze u krvi nakon uzimanja hrane.

Indikacija kratkodjelujućeg inzulina: primjenjuju se kao bolus inzulinska terapija uz obroke - inicirati najmanje 30 minuta prije obroka; za korekciju hiperglikemije

intravenskom infuzijom; za korekciju hiperglikemije potkožnim bolusom; za „bazal-bolus“ terapiju inzulinskom crpkom (29). Na tržištu su prisutni:

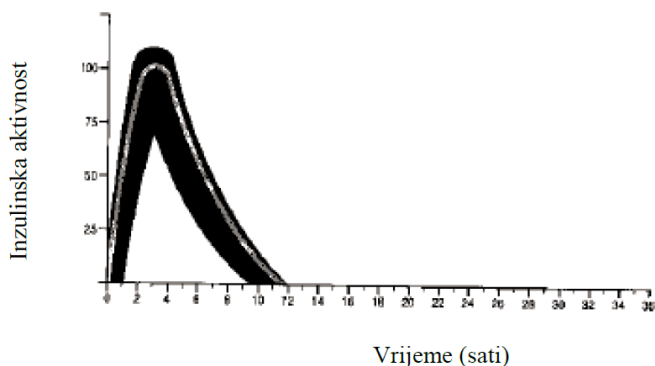
- 1) Actrapid 100 IU/ml otopina za injekciju u bočici, humani inzulin proizveden tehnologijom rekombinantne DNA u soju *Saccharomyces cerevisiae*.

Brzodjelujući, kratkodjelujući inzulin, počinje djelovati unutar pola sata, maksimalnu koncentraciju u plazmi postiže unutar 1,5-2,5 sata nakon supkutane primjene, ne zamjećuje se znatno vezivanje na proteine plazme. Metabolizira se razgradnjom inzulinskih proteaza, moguće je i s proteinskim disulfid-izomerazama. Metaboliti nisu aktivni. Vrijeme eliminacije je oko 2-5 sati (31).

- 2) Humulin R otopina za injekciju u ulošku dobiven rekombinantnom DNK tehnologijom na *E. coli*

Regularni inzulin je bistra vodena otopina ljudskog inzulina za subkutanu primjenu (32). Humulin R nalazi se u otopini u obliku heksamera. Nakon supkutane primjene dolazi do disocijacije i resorpcije nakon raspada heksamera najprije u dimere, a zatim u monomere, što odgađa početak djelovanja regularnog inzulina. Zbog toga do vršne koncentracije u plazmi i djelovanja dolazi 45-120 minuta nakon aplikacije. Takav profil djelovanja je različit od profila endogenog inzulina u zdravih osoba pa se zbog toga mora aplicirati 15-30 min prije obroka, a između obroka potreban je međuobrok kako bi se izbjegle hipoglikemije zbog produljenog trajanja inzulinemija radi produljenog djelovanja kratkodjelujućih inzulina (28). Karakterističan profil aktivnosti tj. krivulja utilizacije glukoze nakon potkožne injekcije prikazana je na slici 16. i označena je debelom crtom, a varijacije koje bolesnik može iskusiti u vremenu nastupanja i/ili intenzitetu inzulinske aktivnosti prikazane su zatamnjenom površinom (32).

Humulin R



Slika 16. Karakterističan profil aktivnosti Humulina R (32)

Nedostatci kratkodjelujućeg humanog inzulina su: aplikacija 30 min prije obroka, spora apsorpcija, djelovanje može trajati i do 8 sati te povećani rizik od hipoglikemije u usporedbi s bazalnim inzulinima (33).

3.6.1.2. SREDNJDUGODJELUJUĆI I DUGODJELUJUĆI HUMANI INZULINI

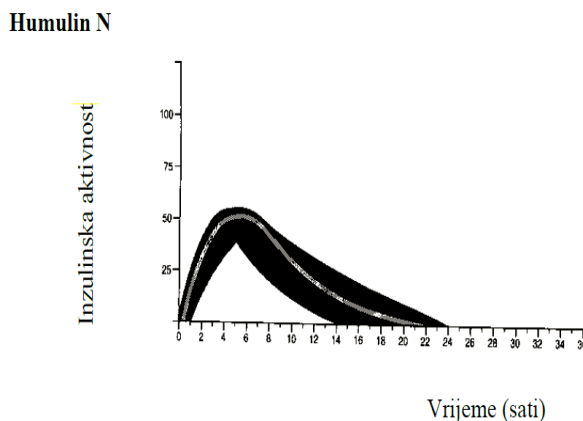
Inzulini iz ove skupine sporije se apsorbiraju i dulje im traje djelovanje. Obično se apliciraju jednom ili dvaput dnevno, a mogu se kombinirati s inzulinima kratkog djelovanja. Početak djelovanja im je za sat i pol, vršna koncentracija se postiže za 4-12 sati i vrijeme djelovanja mu je do 24 sata. Najčešće korišteni srednjedjelujući inzulin je izofan ili NPH (neutralni protamin Hagedorn) (28, 33). Na tržištu su prisutni Insulatard, Humulin N (30).

- 1) Insulatard Penfill 100 IU/ml suspenzije za injekciju u ulošku, humani inzulin proizveden tehnologijom rekombinantne DNK u soju *Saccharomyces cerevisiae*.

Insulatard je mutna, bijela, vodena suspenzija. Dugodjelujući inzulin koji počinje djelovati u roku od sat i pol nakon aplikacije maksimalni učinak postiže u roku 4-12 sati, dok je ukupno vrijeme djelovanja približno 24 sata. Vrijeme poluraspada je oko 5-10 sati (34).

2) Humulin N suspenzija za injekciju u ulošku

Humulin N koji se naziva NPH (neutral protamin Hagedorn) ili izofan inzulin je sterilna suspenzija s bijelim kristalnim talogom izofan humanog inzulina u izotoničnom fosfatnom puferu (32). Početak djelovanja je 1-2 sata nakon injekcije. Maksimalni učinak se postiže između 4. i 12. sata, a duljina djelovanja je 16-20 sati. Inzulin je vezan na protamin i nakon potkožne injekcije se postupno oslobađa iz te veze (29,32). Karakterističan profil aktivnosti, tj. krivulja utilizacije glukoze nakon potkožne injekcije, prikazan je na slici 17 (32).



Slika 17. Karakterističan profil aktivnosti Humulina N (32)

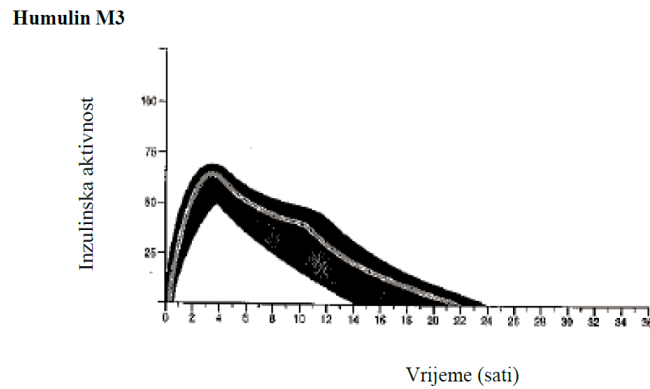
Nedostatci: visoka dnevna varijabilnost, apsorpcija je nepredvidiva, zbog *peaka* u profilu ima veći rizik od hipoglikemije i djelovanje nije ravnomjerno tijekom 24 sata. Profil djelovanja intermedijarnog inzulina je još uvijek daleko od prirodne fiziologije inzulina.

Potrebno je protresanje suspenzije prije primjene inzulina da bi se smanjila mogućnost netočnog doziranja inzulina (32, 33). Temperaturu pripravka treba stabilizirati na sobnoj temperaturi prije primjene inzulina i dobro protresti suspenziju prije injekcije (29).

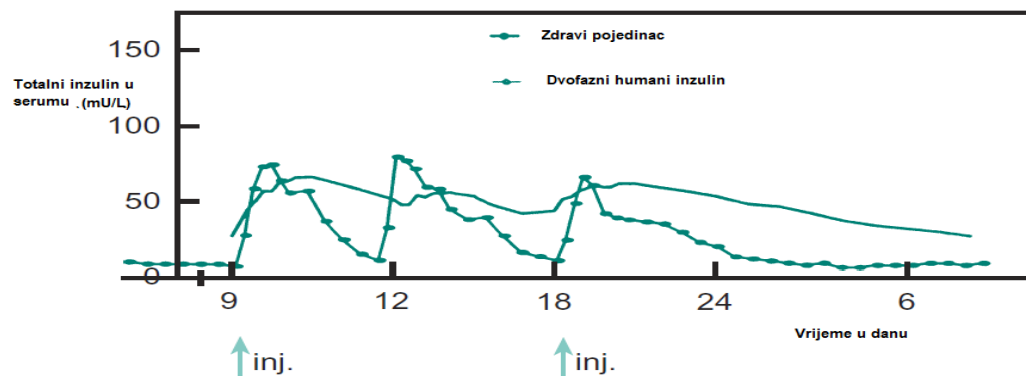
3.6.1.3. PREDMIJEŠANI HUMANI INZULINI

Mješavina kratkodjelujućeg i dugodjelujućeg inzulina NPH (neutral protamin Hagedorn), daje se obično dva puta dnevno. Miješani inzulini imaju za cilj kontrolu glukoze nakon obroka, tijekom dana i noći (29). Jedini takav preparat dostupan u Hrvatskoj je suspenzija Humulin M3 (30). Ima 30/70 omjer inzulina brzog djelovanja, topljivog inzulina i NPH inzulina. Početak djelovanja je 30-60 minuta, a duljina djelovanja 16-20 sati. Prikladan je za bolesnike s T2DM te za dijabetičare sa stabilnim dnevnim rasporedom obroka i aktivnosti (29). Bolesnici s T1DM uz režim uzimanja predmiješanih inzulina rijetko može postići dobru kontrolu glikemije po sadašnjim standardima. Karakterističan profil aktivnosti Humulina M3 tj. krivulja korištenja glukoze nakon potkožne injekcije, prikazan je na slici 18 (32).

Primjer aplikacije dviju doza predmiješanog humanog inzulina Humulina M3 prikazan je na slici 19 (35).



Slika 18. Karakterističan profil aktivnosti Humulina M3 (32)



Slika 19. Aplikacija dviju doza predmiješanog humanog inzulina Humulina M3 (35)

Nedostatci: Rizik od hipoglikemije. Temperaturu pripravka treba stabilizirati na sobnoj temperaturi prije primjene inzulina i dobro protresti suspenziju prije injekcije (32).

3.6.2. ANALOZI HUMANOG INZULINA

Analozi humanog inzulina spadaju u moderniju terapiju i s obzirom na predviđenu apsorpciju i učinak dostupni su nam ultrakratkodjelujući, dugodjelujući i predmiješani inzulinski analozi (28).

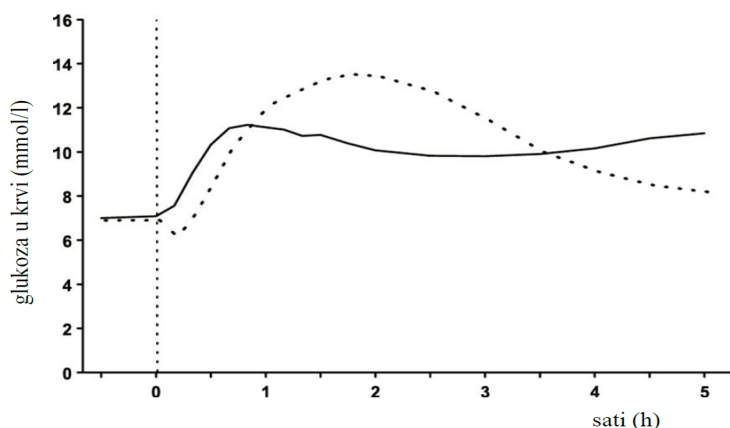
3.6.2.1. BRZODJELUJUĆI INZULINI

Brzodjelujući inzulini lispro, aspart, glulizin su različite molekule bez dokazanih klinički značajnih razlika koje imaju vrlo sličnu dinamiku djelovanja. U usporedbi s humanim topljivim inzulinom imaju brži nastup djelovanja (15-30 minuta poslije subkutane primjene) i kraću duljinu djelovanja (djeluju 2-3 sata kraće). U usporedbi s humanim topljivim inzulinom u kliničkim ispitivanjima bilježi se manje hipoglikemija uz jednaku kontrolu glukoze u krvi (29). Primjenjuju se subkutano neposredno prije obroka. Apsorbiraju se vrlo brzo, a učinak im traje nekoliko sati te se koriste za snižavanje postprandijalne hiperglikemije. Zbog brzog nastupa djelovanja, ultrakratkodjelujuće inzuline preporučuje se primijeniti neposredno prije obroka, a ukoliko je preprandijalna glikemija niska, preporučuje se primjena za vrijeme ili neposredno nakon završetka obroka (28). Inzulinski analozi dostupni na tržištu: inzulin aspart (Novorapid), glulizin (Apidra), lispro (Humalog) (30).

- 1) NovoRapid aspart inzulin proizveden je tehnologijom rekombinantne DNA u soju *Saccharomyces cerevisiae*

Farmaceutski oblici: NovoRapid FlexPen 100 UI/ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici, bistra, bezbojna, vodena otopina, i NovoRapid Penfill 100 UI/ml otopina za injekciju u ulošku. Vrijeme početka djelovanja aspart inzulina nakon supkutane aplikacije lijeka iznosi 10 do 20 minuta, maksimalan učinak postiže se između 1. i 3. sata, a djelovanje traje 3 do 5 sati.

U usporedbi s humanim inzulinom, u aspart inzulinu zamijenjena je aminokiselina prolin s aspartnom kiselinom na položaju B28, što smanjuje tendenciju stvaranja heksamera. Aspart inzulin se brzo apsorbira iz subkutanog sloja u usporedbi sa otopinom humanog inzulina. Ima brži početak djelovanja i znatnije snižava koncentraciju glukoze u krvi te ima kraće trajanje djelovanja nakon supkutanog iniciranja, za razliku od otopine humanog inzulina. Primjer koncentracije glukoze u krvi nakon primjene aspart inzulina neposredno prije obroka (puna crta) te otopine humanog inzulina 30 min prije obroka (isprekidana crta) u bolesnika s T1DM prikazan je na slici broj 20 (36).

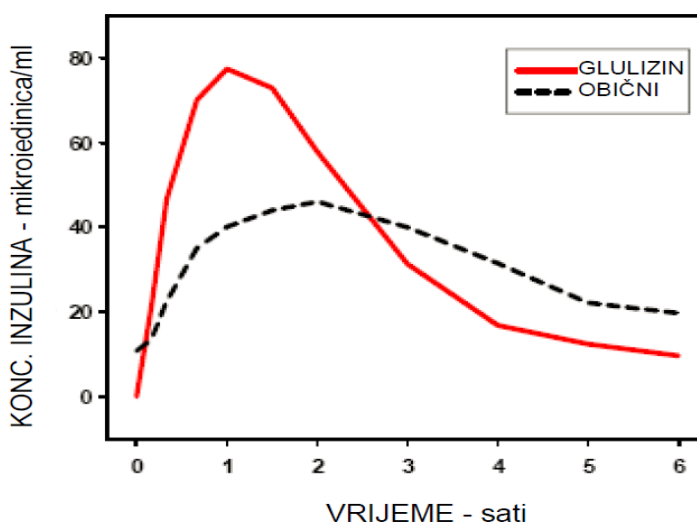


Slika 20. Koncentracija glukoze u krvi nakon aplikacije predprandijalnog humanog inzulina (isprekidana linija) i aspart inzulina (puna linija) (36)

2) Apidra inzulin glulizin proizveden je tehnologijom rekombinantne DNK na bakteriji *Escherichia coli*.

Farmaceutski oblici: Apidra 100 jedinica/mL otopina za injekciju u ulošku; Apidra Solostar 100 jedinica/mL otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici. Bistra, bezbojna, vodena otopina (29).

U usporedbi s humanim inzulinom zamijenjena je aminokiselina asparagin na poziciji B3 lizinom i lizin na poziciji B29 glutaminskom kiselinom, što uzrokuje bržu apsorpciju inzulina glulizina. U ispitivanjima je pokazano da inzulin glulizin ima dvostruko bržu apsorpciju i postiže dva puta višu vršnu koncentraciju u odnosu na obični ljudski inzulin kod T2DM (prikazano na slici 21). Inzulin glulizin počinje djelovati brže i djeluje kraće od običnog humanog inzulina. Kada se glulizin aplicira, supkutano sniženje glukoze u krvi započinje nakon 10-20 minuta. Intravenskom primjenom inzulina glulizina i običnog humanog inzulina postiže se isti učinak na sniženje glukoze u plazmi (37).

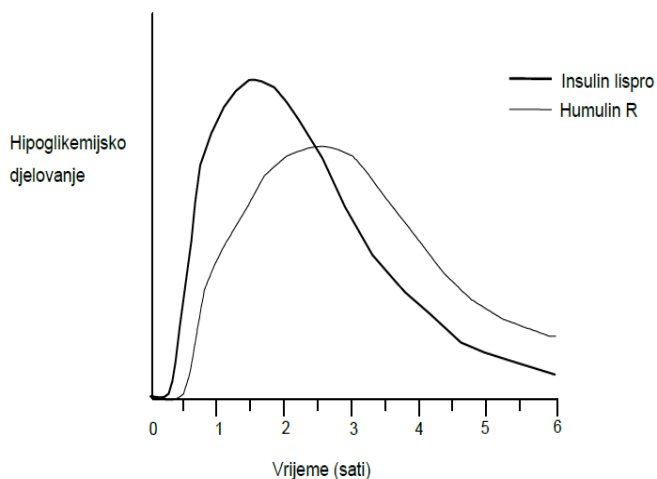


Slika 21. Farmakokinetički profil inzulina glulizina i običnog humanog inzulina (37)

3) Humalog inzulin lispro proizveden je tehnologijom rekombinantne DNK na bakteriji *Escherichia coli*.

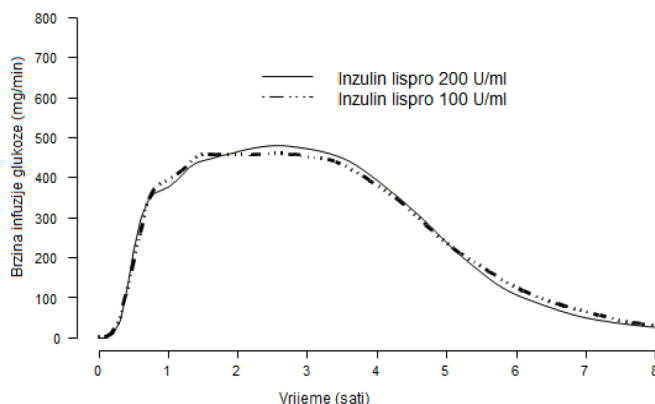
Farmaceutski oblici: Humalog Kwikpen 100 jedinica/mL otopina u napunjenoj štrcaljki; Humalog 100 jedinica/mL otopina za injekciju u ulošku. Sterilna, bistra, bezbojna vodena otopina. Od 2015. godine na tržištu je dostupan Humalog 200 jedinica/mL KwikPenTM (30).

Inzulin lispro se brzo apsorbira i postiže vršnu koncentraciju u krvi 30 do 70 minuta nakon supkutane primjene. Brzo počinje djelovati, za približno 15 minuta, što omogućuje primjenu inzulina bliže obroku. Djelovanje traje kraće, 2-5 sati, u usporedbi s običnim inzulinom. U kliničkim ispitivanjima u bolesnika s T1DM i T2DM pokazana je manja učestalost postprandijalne hiperglikemije lispro inzulina u usporedbi s topljivim humanim inzulinom. Također je dokazano manje noćnih hipoglikemija kod T1DM i T2DM u usporedbi s regularnim inzulinom. Farmakokinetički profil prikazan je na slici 22 (38).



Slika 22. Farmakokinetički profil inzulina lispro i Humulina R (38)

Europska komisija odobrila je Humalog 200 jedinica/ml KwikPen za liječenje odraslih osoba sa šećernom bolešću kojima je za održavanje normalne homeostaze glukoze potreban inzulin, te je odobren i za početnu stabilizaciju šećerne bolesti (29). Inzulin lispro od 200 jedinica/mL treba rezervirati za liječenje bolesnika sa šećernom bolešću kojima su potrebne dnevne doze brzodjelujućeg inzulina veće od 20 jedinica (39).



Slika 23. Farmakodinamički odgovor na supkutanu primjenu dviju jačina lispro inzulina (39)

Farmakodinamički profil nakon supkutane primjene jedne doze od 20 jedinica u zdravih pojedinaca bio je sličan za otopinu lispro od 200 jedinica/ml i za otopinu inzulina lispro za injekciju od 100 jedinica/ml (prikazano na slici 23) (39).

3.6.2.2. DUGODJELUJUĆI ANALOZI HUMANOG INZULINA

Dugodjelujući inzulini su bistri, bezbojni inzulinski analozi predviđeni isključivo za supkutanu primjenu. Djeluju dugo i ujednačeno, bez *peakova*, sporo se apsorbiraju, svrha im je regulacija glikemije natašte i interprandijalno tj. osigurati niske razine

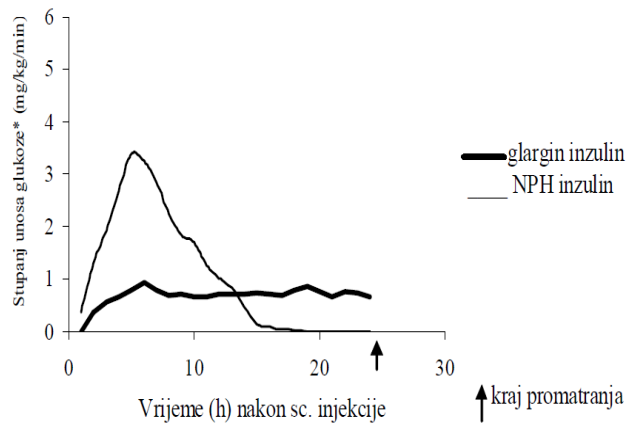
inzulina danju i noću. Obično se ubrizgavaju jednom dnevno, a mogu se koristiti u kombinaciji s inzulinima brzog i kratkog djelovanja (bazal-plus odnosno bazal-bolus terapija) ili mogu biti u kombinaciji s oralnim hipoglikemicima u liječenju T2DM (bazal-oral terapija odnosno BOT terapija) (40).

U kliničkim ispitivanjima analozi dugog djelovanja su pokazali manje hipoglikemija, osobito noćnih, te manje povećanje tjelesne mase uz isti stupanj glukoregulacije kao humani NPH inzulin (41). Trenutno dostupni podatci sugeriraju da dodavanje bazalnog inzulina oralnim antidijabeticima u T2DM poboljšava kontrolu glikemije uz minimalno povećavanje rizika od hipoglikemija ili dobivanja na težini (42).

Dugodjelujući inzulinski analozi dostupni na tržištu: glargin inzulin (Lantus), detemir (Levemir), degludek (Tresiba) (30).

- 1) Glargin inzulin 100 jedinica/ml proizveden je rekombinantnom DNA tehnologijom na bakteriji *Escherichiae coli*. Bistra bezbojna otopina.

Inzulin glargin je male topljivosti pri neutralnom pH, tek pri kiselom pH 4 potpuno otapa. Nakon injekcije u potkožno tkivo kisela otopina se neutralizira i stvara mikroprecipitate iz kojih se inzulin glargin ravnomjerno otpušta u kontinuitetu (29). Na taj način osigurava se ravnomjerna, predvidljiva koncentracija lijeka kroz vrijeme, bez vršnih koncentracija i s produljenim djelovanjem. Dulje djelovanje glargin inzulina je povezano sa sporom apsorpcijom lijeka, što omogućuje davanje lijeka jednom dnevno, a trajanje djelovanja glargina može varirati (43). Profil djelovanja inzulina glargina i NPH inzulina kroz vrijeme u bolesnika s T1DM prikazan je na slici 24.

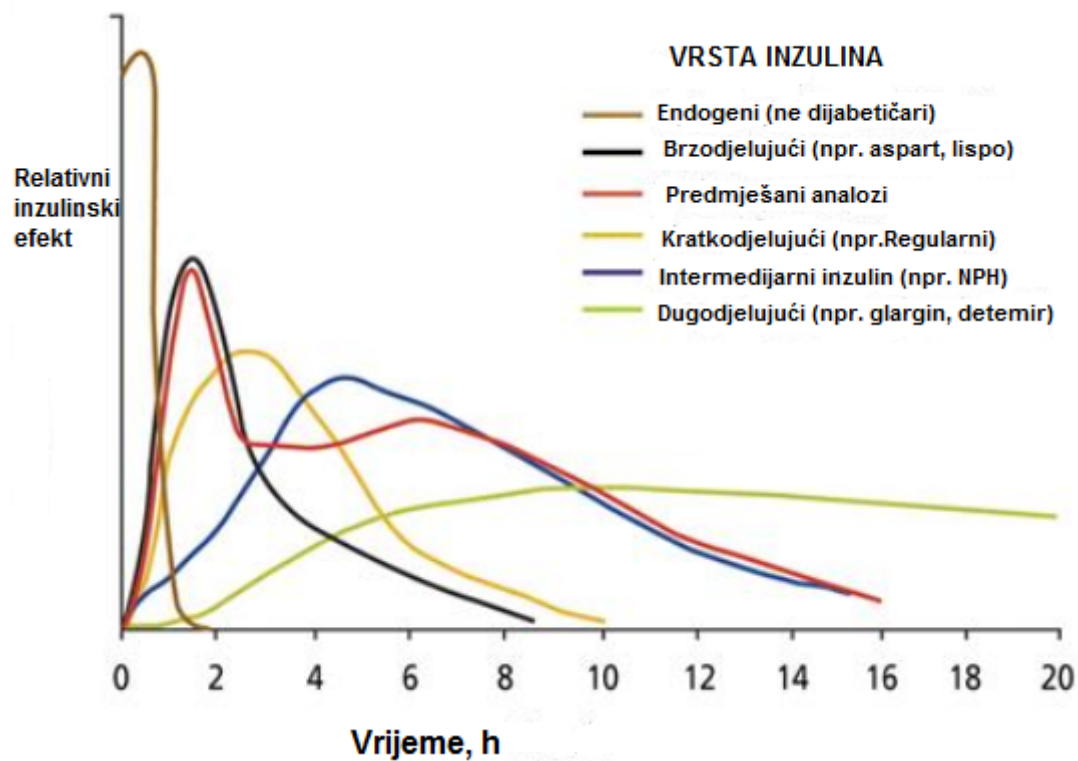


Slika 24. Profil djelovanja inzulina glargina i NPH inzulina (43)

U ORIGIN istraživanju glargin je imao neutralan učinak na kardiovaskularne ishode, karcinom, povećava hipoglikemiju i jako malo povećava tjelesnu težinu (44).

- 2) Detemir inzulin 100 jedinica/ml proizveden tehnologijom rekombinantne DNK iz *Saccharomyces cerevisiae*. Bistra, bezbojna, neutralna otopina.

Detemir je topljiv inzulin koji svoje produljeno djelovanje postiže zahvaljujući postraničnom lancu masne kiseline koji se veže za albumine plazme. U usporedbi s NPH inzulinom djeluje sporije i znatno dulje uz manje vršne koncentracije te znatno manju varijabilnost. Maksimalna koncentracija detemira u serumu postiže se između 6 i 8 sati nakon primjene (41, 45). Duljina trajanja inzulina prikazana je na slici 25, a karakteristike inzulina u tablici 1.



Sika 25. Duljina djelovanja inzulina (46)

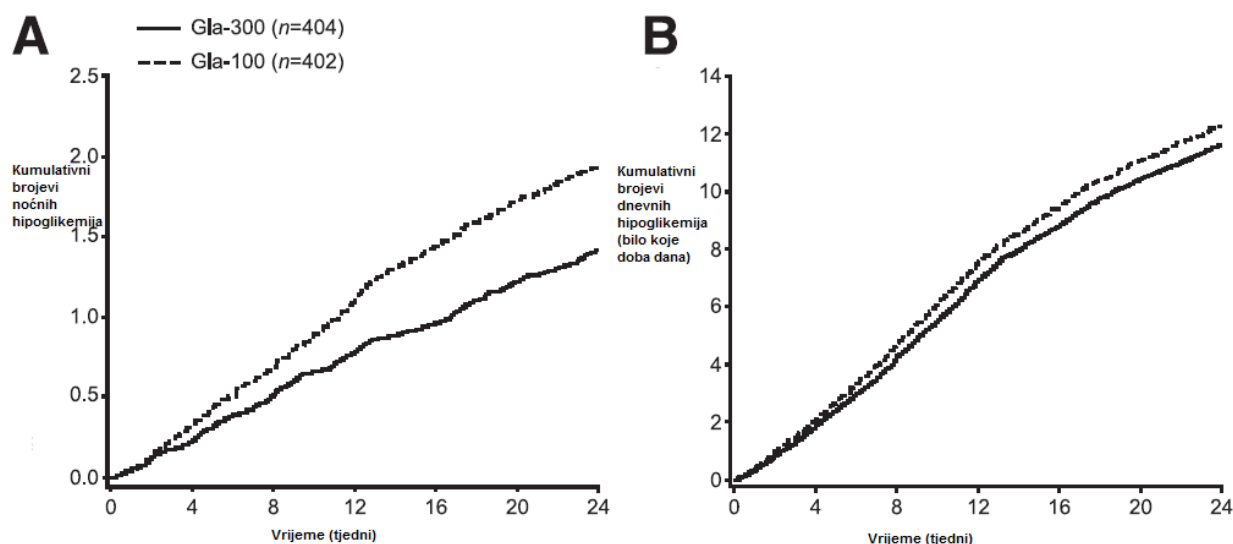
Tablica 1. Karakteristike inzulina (47)

Inzulin	Početak djelovaja (min)	Peak (sati)	Djelovanje (sati)
Regular insulin	30–60	1–5	6–10
Lispro	15–30	0.5–2.5	3–6.5
Aspart	10–20	1–3	3–5
Glulisin	10–15	1–1.5	3–5
NPH-Insulin	60–120	6–14	16–>24
Glargine	66	–	<24
Detemir	48–120	–	<24

3.6.2.2.1. NOVI DUGODJELUJUĆI INZULINI

S vremenom dolazi do razvoja dugodjelujućih inzulina, a cilj je dugo vrijeme djelovanja, ravan profil vremenskog djelovanja, mala varijabilnost u postignutoj glikemiji te mogućnost fleksibilnog doziranja. Poboljšanje farmakodinamičkog/farmakokinetičkog profila novih dugodjelujućih inzulina dovodi do bolje glikemijske kontrole i doziranja jedanput dnevno.

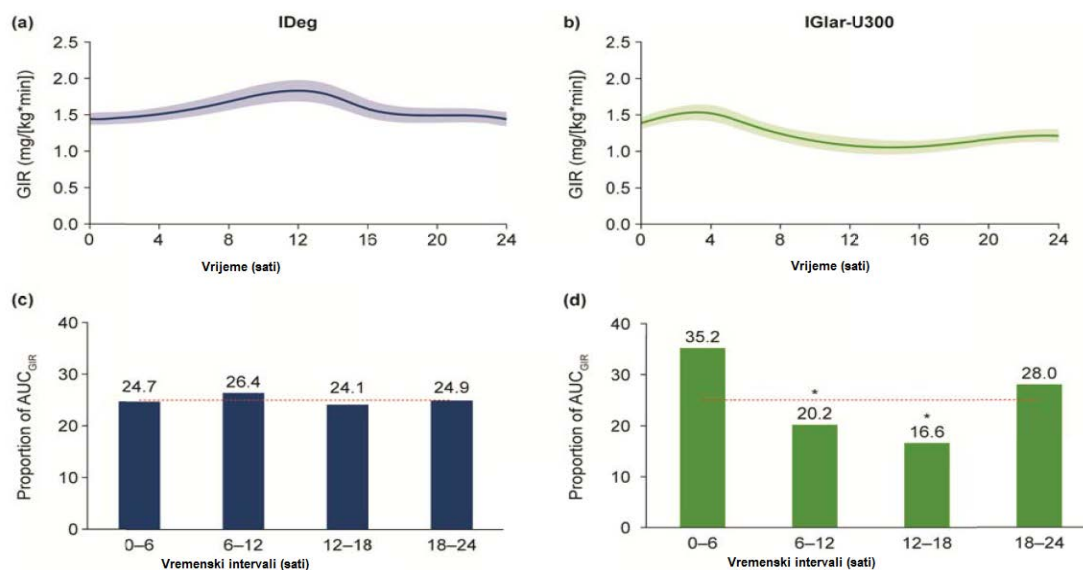
Dostupan je novi bazalni inzulin glargin koji sadrži 300 jedinica inzulina/mL otopine za injekciju u napunjenoj brizgalici pod zaštićenim nazivom Toujeo. Gla-300 je indiciran za liječenje T1DM i T2DM u odraslih, a primjena mu je jednom na dan u bilo koje doba, po mogućnosti svaki dan u isto vrijeme (29). Inzulin Gla-300 je istog kemijskog sastava kao i Gla-100, ali je drugačijih farmakokinetičkih i farmakodinamičkih svojstava. Ima ravnomjerniji profil učinka s produljenim djelovanjem preko 36 sati bez vršnih koncentracija. Ova nova formulacija inzulina glargina je učinkovita kao i Gla-100 u snižavanju HbA1c uz manje epizode hipoglikemije (prikazano na slici 26) i manji porast tjelesna mase. Gla-300, ima predvidljiviji farmakokinetički i farmakodinamički profil te se može davati neovisno o dobu dana, što je značajan benefit teško kontroliranim bolesnicima s dijabetesom, posebice onim pacijentima koji ne mogu uzimati bazalni inzulin svaki dan u isto vrijeme. Najveći potencijalni nedostatak ovog proizvoda je nešto veća doza inzulina potrebna za poboljšanje i/ili održavanje pacijentovog HbA1c. Originalno pakiranje inzulina Gla-300 sadrži 1350 jedinica, a Gla-100 1500 jedinica, što može biti nedostatak za bolesnike koji zahtijevaju veće doze inzulina (48).



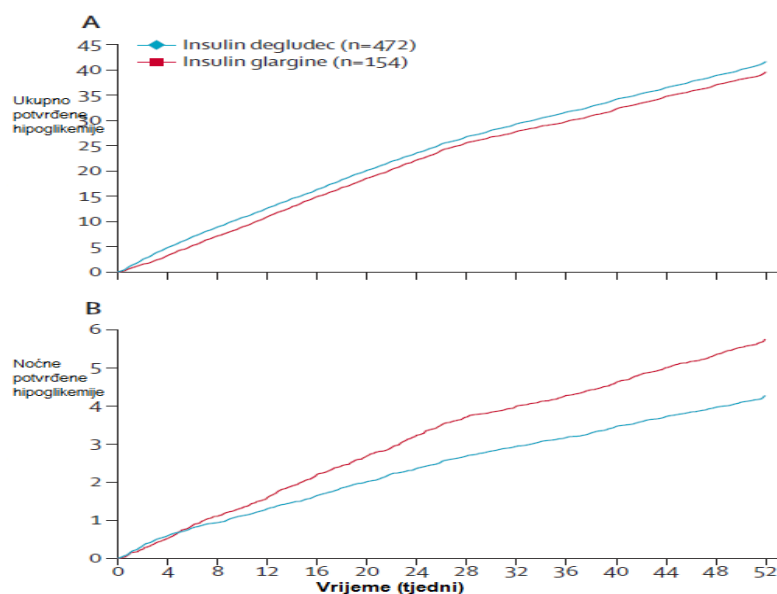
Slika 26. Hipoglikemija Gla-100 versus Gla-300 (49)

Novi bazalni inzulin je i ultradugodjelujući inzulin degludek pod zaštićenim nazivom Tresiba (50). Degludek inzulin je pokazao neinferiornost snižavanja HbA1c u svim ispitivanjima u odnosu na detemir i glargin inzulin. Klinička prednost degludeka je manji broj potvrđenih epizoda hipoglikemije i manje noćnih hipoglikemija u usporedbi s glargin inzulinom. Djelovanje degludeka traje više od 42 sata unutar raspona terapijske doze, uz četiri puta manju varijabilnost u usporedbi s glargin inzulinom, što mu daje mogućnost upotrebe jedanput na dan (51). Inzulin degludek tvori topljive multiheksamere nakon supkutane injekcije, što rezultira stvaranjem depoa iz kojega se degludek inzulin kontinuirano i sporo apsorbira u cirkulaciju i time dovodi do ravnomjernog i stabilnog učinka na snižavanje razine glukoze. Degludek inzulin namijenjen je liječenju šećerne bolesti u odraslih, adolescenata i djece starije od 1 godine, a aplicira se subkutano jednom dnevno u bilo koje doba dana (52). U usporedbi farmakodinamičkog odgovora degludeka i Gla-300 u dijabetičara tipa 1 degludek ima

nižu dnevnu i međudnevnu varijabilnost i stabilnije snižavanje glukoze, što može olakšati titriranje i smanjen rizik od hipoglikemije (slika 27) (53). Treća faza kliničkog ispitivanja je dokazala da degludek smanjuje rizik od noćnih hipoglikemija za 25% u usporedbi s glargin inzulinom (slika 28) (54).



Slika 27. Individualni profili koncentracije glukoze pacijenata tretiranih inzulinom degludekom i inzulinom glargin 300 jedinica/ml (51)



Slika 28. Hipoglikemija i noćna hipoglikemija degludek vs. glargin (54)

Inzulin degludek kod T2DM koji često imaju rekurentnih hipoglikemija pokazao se isplativim načinom liječenja u usporedbi s glargin inzulinom (55). U randomiziranom istraživanju u T2DM, degludek poboljšava glikemijsku kontrolu isto kao i glargin, ali uz niži rizik hipoglikemija (56).

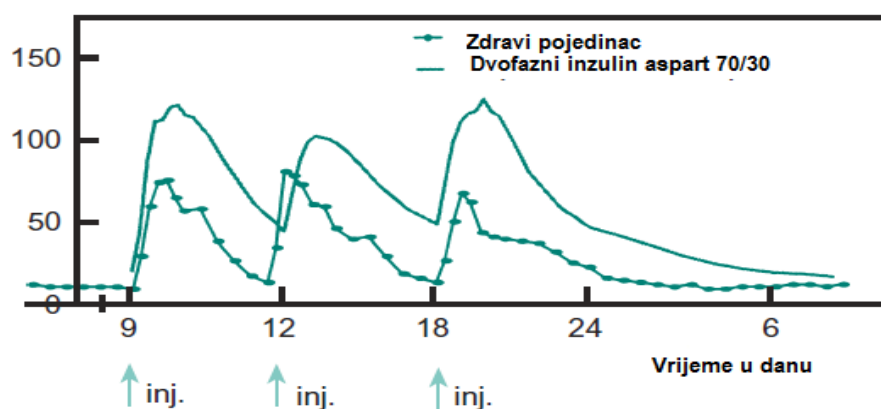
U 2015. na tržište je lansiran prvi bioslični inzulin glargin pod nazivom Abasaglar. Rezultati in vivo i in vitro nekliničkih ispitivanja pokazuju da nema značajnih bioloških razlika između biosličnog i referentnog glargin inzulina (57).

Kada se uspoređuju dugodjelujući inzulini Gla-100, degludek i Gla-300, sva tri imaju slične učinke na snižavanje razine glukoze u krvi, imaju dugo poluvrijeme eliminacije i dugo vrijeme djelovanje (duže od 24 sata). Ono što novu generaciju inzulina, Gla-300 i degludek, čini boljom je manje noćnih hipoglikemija (58).

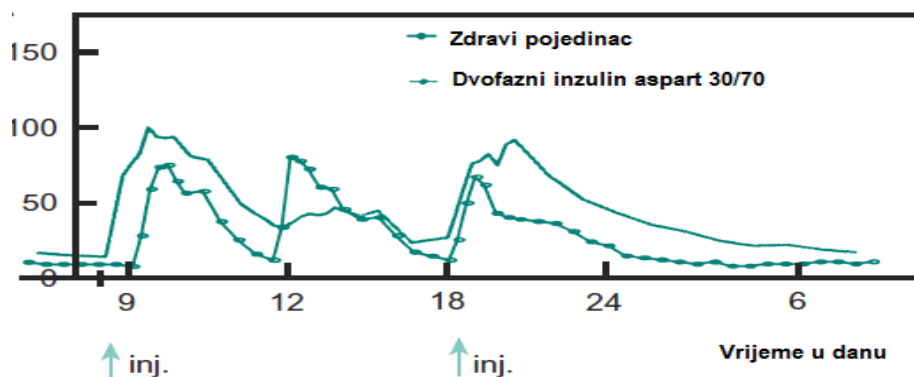
3.6.2.3. PREDMIJEŠANI HUMANI ANALOZI INZULINA

Predmiješani inzulinski analozi su suspenzije solubilnog (25%, 30% ili 50%) i protamin (75%, 70% ili 50%) inzulina, na hrvatskom tržištu prisutni su kao aspart oblik (NovoMix) i lispro oblik (Humalog Mix) (29). Predviđeni su isključivo za supkutanu primjenu, najčešće dva do tri puta dnevno. Cilj primjene predmiješanih analoga je postizanje kombinirane regulacije inter- i postprandijalne glikemije. Lispro i lispro vezan na protamin su u omjeru 25/75 i 50/50, a aspart i aspart vezan na protamin su u omjeru

30/70 i 50/50. Početak djelovanja im je 25-30 min nakon aplikacije, a duljina djelovanja 16-20 sati. Za razliku od humanih predmiješanih inzulina (bifazičnih), predmiješani humani analozi mogu se davati pred sva tri obroka (59). Primjer aplikacije bifazičnog inzulin aspartata 70/30 tri puta dnevno prikazan je na slici 29, a na slici 30 aplikacija inzulina aspart 30/70 dva puta dnevno. Predmiješani inzulinski analozi dostupni na tržištu Humalog mix 25 (Kwikpen), Humalog mix 50 (Kwikpen), NovoMix 30 Penfill (Flexpen), Novomix 50 Penfill (Flexpen) (30).



Slika 29. Primjer aplikacije predmiješanog inzulin aspartata 70/30 (35)



Slika 30. Primjer aplikacije predmiješanog inzulina aspartata 30/70 (35)

Predmiješani inzulini imaju svoje nedostatke i ograničenja: može se dogoditi da ne pokriju ekscurzije glukoze u doba ručka ukoliko se koriste jednom ili dvaput dnevno te zahtijevaju fiksni režim prehrane. Bifazični inzulinski analozi povezani su s manjom učestalošću noćnih hipoglikemija zbog predvidljivog profila u usporedbi s humanim dvofaznim pripravcima i omogućuju intenziviranje terapije (doziranje jedanput, dvaput ili triput dnevno) (60).

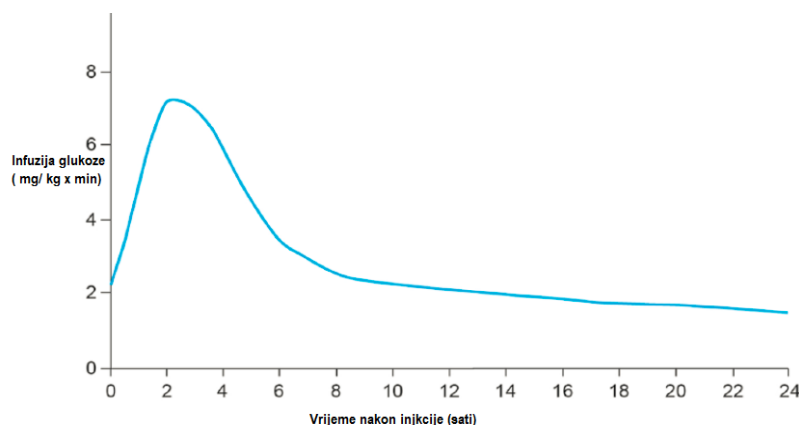
Prikladan je za davanje bolesnicima s T2DM koji imaju stabilan dnevni raspored obroka i aktivnosti. Predmiješani inzulinski analozi pokazali su se u istraživanjima kao učinkovita opcija za iniciranje i intenziviranje terapije inzulinom kod bolesnika s T2DM u usporedbi s pacijentima koji su bili samo na bazalnom inzulinskom analogu (61).

3.7. BUDUĆNOST INZULINSKE TERAPIJE

Daljnji cilj inzulinske terapije u bolesnika s dijabetesom je oponašanje endokrinog obrasca lučenja inzulina bez uzrokovanja hipoglikemije. Smanjenje rizika od hipoglikemije ključno je za uspješno i učinkovito liječenje šećerne bolesti. U razvoju inzulinske terapije očekuju se kombinacije inzulina, „smart“ koncept inzulinske terapije te novi terapijski sustavi, što će biti prikazano u ovome poglavlju.

3.7.1. KOMBINACIJE INZULINSKE TERAPIJE

Očekuju se kombinacije bazalnog inzulina i prandijalnog brzo djelujućeg inzulina, cilj je primjena jednom ili dvaput dnevno uz glavni obrok, a da se po potrebi može mijenjati vrijeme primjene inzulina. Posebna kemijska svojstva inzulina degludeka omogućila su razvoj topljive koformulacije s prandijalnim aspart inzulinom (degludek/aspart inzulin) pod nazivom Ryzodeg. Dokazi iz kliničkih ispitivanja treće faze pokazuju da kombinacija inzulina degludeka i inzulina aspartata provodi kontinuiranu kontrolu glikemije s boljom regulacijom postprandijalne hiperglikemije i s dokazano manje hipoglikemija. PK/PD ispitivanja su dokazala da se u koformulaciji održava dugo djelovanje bazalnog inzulina degludeka i prandijalnog kratkodjelujućeg inzulina aspartata, prikazano na slici 31 (62).



Slika 31. PK/PD koformulacije IDegAsp (62)

Očekuju se kombinacije inzulina s GPL-1 receptor agonistima. Ova kombinirana terapija već je isprobana u liječenju T2DM, no nekoliko randomiziranih kontrolnih studija je potvrdilo ovu kombinaciju učinkovitu i kod pacijenata T1DM. Meta-analiza podržava kombiniranu terapiju inzulina i GLP-1RA; mogu se postići idealni učinci na glikemiju, uzrokovati gubitak težine i primjenjivati se kao bolus inzulin doza kod T1DM (63).

Jedna od očekivanih kombinacija je ona degludek inzulina s GLP-1RA liraglutidom pod nazivom Xultophy. Kombinirana terapija inzulina degludeka i liraglutida je atraktivna farmakoterapijska strategija liječenja kod pacijenata T2DM, predstavlja snažnu glikemijsku kontrolu s niskim rizikom od hipoglikemija i minimalnim dobivanjem na tjelesnoj težini – čak dolazi i do gubitka tjelesne težine (64). Ova fiksna kombinacija je puno potentnija nego da se bazalni inzuli i liraglutid uzimaju odvojeno. Izvrstan je izbor u T2DM kada je bazalni inzulin inicijalan u terapiji ili ga je potrebno intenzivirati. Druga fiksna kombinacija koja je u ispitivanju je kombinacija glargina s GLP-1-agonistom lixisenatidom (IGlarLixi) (65).

3.7.2. „PAMETNA“ INZULINSKA TERAPIJA – „SMART“ INSULIN

Složenost moderne inzulinske terapije za T1DM i T2DM te rizici povezani s ekskurzijom koncentracije glukoze u krvi (hipoglikemija i hiperglikemija) potakli su razvoj tehnologije „pametnih“ inzulina – inzulina koji reagiraju na glukozu (*glucose-responsive insulin*, GRI). Takvi terapijski sustavi daju isporuku inzulina proporcionalno glikemijskom stanju pacijenta bez vanjskog praćenja od strane pacijenta ili pružatelja zdravstvene zaštite. Inzulin koji odgovara na glukozu, GRI tehnologija predstavlja klasu uređaja za isporuku inzulina ili formulaciju inzulina koja osigurava aktivnost inzulina proporcionalno metaboličkim potrebama pacijenta, učinkovito ograničavajući hiperglikemije istodobno sprječavajući hipoglikemijske epizode. Razvijene su tri glavne skupine GRI: mehanički GRI, koji čine kontinuirano monitoriranje glukoze (CGM) i inzulinske pumpe u koje je integriran kontrolni algoritam; polimerski GRI u kojima je inzulin enkapsuliran unutar glukoza- osjetljivog polimerskog matriksa, te molekulski GRI, u kojem molekula inzulina ili njena formulacija ima unutarnju glukoza-odgovor aktivnost.

Glucose-responsive insulin, GRI tehnologija nudi nadu u pružanje intenzivne kontrole glikemije bez povećanog rizika od hipoglikemije te nudi manje opterećenje za bolesnike. U narednim godinama očekuje se napredak „pametnih“ inzulinskih sustava (66).

3.7.3. TERAPIJSKI SUSTAVI INZULINSKE TERAPIJE U NAPRETKU I RAZVOJU

3.7.3.1. INZULINSKE PUMPE

Inzulinske pumpe, alternativa uobičajenim injekcijama inzulina, uvedene su kao napredna metoda davanja inzulina za liječenje T1DM. Prva kontinuirana potkožna inzulinska infuzija (CSII) razvijena je 1976. godine i imala je veličinu ruksaka, a inicijalne indikacije su bile za pacijente koje pate od teških hipoglikemija. Tijekom posljednjih godina kontinuirana potkožna inzulinska infuzija (CSII) postala je priznatim i prepoznatim načinom liječenja dijabetesa za djecu, adolescente i odrasle diljem svijeta. Godine 1993. objavljeni su rezultati istraživanja kontrole dijabetesa i komplikacije u kojima je uspoređena višestruka dnevna primjena injekcija inzulina i kontinuirana potkožna inzulinska terapija (MDI vs CSII) – dokazano je da se s CSII sustavom može postići bolja normoglikemija i odgoditi napredovanje komplikacija u T1DM. Nakon objavljenih rezultata dramatično su porasli korisnici inzulinske pumpe u svijetu (67).

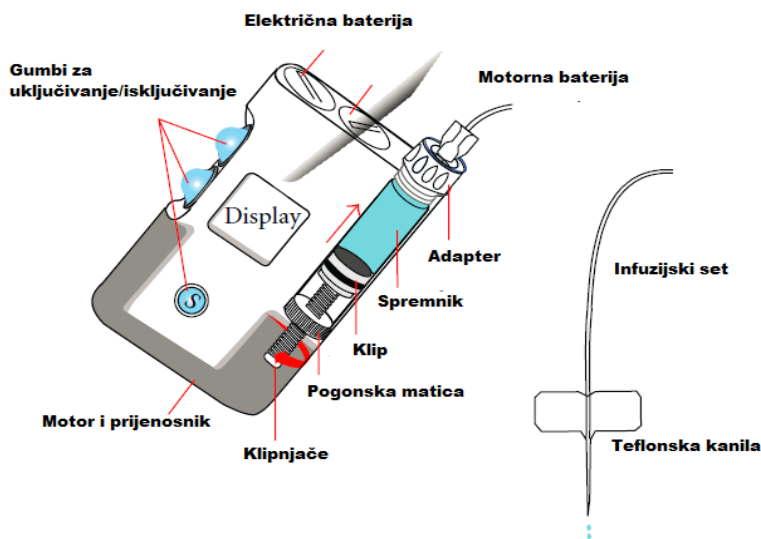
U daljnjim istraživanjima pokazalo se da nema značajnog snižavanja glikiranog hemoglobina u usporedbi s MDI terapijom, ali je CSI inzulinska terapija smanjila broj hipoglikemijskih epizoda. Kroz povijest inzulinske pumpe su se razvijale, reducirala im se veličina i povećavala učinkovitost, a imale su i sve veću upotrebu kod T1DM. Napredak u tehnologiji inzulinske pumpe tijekom godina doveo je do zamjene ranih primitivnih uređaja manjim i višenamjenskim pametnim pumpama današnjice, a

mjerenja glukoze u krvi zamijenjena su kontinuiranim sustavom za praćenje glukoze (CGM) (68).

Inzulinsku pumpu čine:

- i. jednokratni plastični spremnik koji se puni inzulinom
- ii. mehanizam vječnog pogona za „guranje inzulina“
- iii. malo računalo koje ima memorijsku petlju za davanje inzulina kao je programirano
- iv. izvor baterije za napajanje

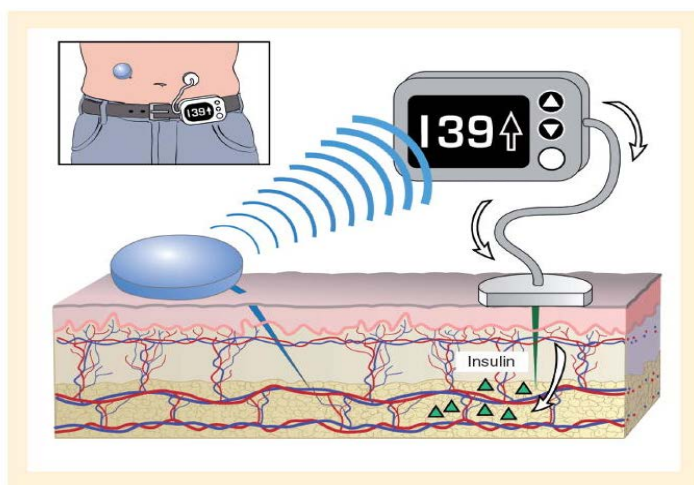
Glavni dijelovi inzulinske pumpe prikazani su na slici 32 (69).



Slika 32. Glavni dijelovi inzulinske pumpe (69)

S vremenom dolazi do razvoja senzorske inzulinske pumpe (SAP) i to postaje područje intenzivne istrage. Senzorska inzulinska pumpa integritet je dviju tehnologija u jednom uređaju i predstavlja prvi korak k razvoju umjetne endokrine gušterače. Predstavlja sustav zatvorene petlje koji će isporučivati inzulin kroz pumpu putem kontroliranog

algoritma izračuna doze inzulina na temelju stvarne informacije o koncentraciji glukoze koju daje senzor. Primjer senzorske inzulinske pumpe prikazan je na slici 33.



Slika 33. Senzorska inzulinska pumpa (SAP) (70)

Znanstvenici trenutno rade na razvoju potpuno zatvorenog sustava petlje (*closed-loop systems*) koji će korištenjem kontrolnih algoritama automatski regulirati brzinu infuzije inzulina kroz crpku na temelju očitavanja senzora glukoze. Na ovaj način znatno će se smanjiti opterećenje pacijenata na obroke i svakodnevne aktivnosti. Iako je već dokazano da sustav zatvorene petlje učinkovito kontrolira razinu glukoze u krvi pacijenta, još treba provesti dosta posla da bi se ti sustavi mogli sa sigurnošću upotrebljavati (70).

U Hrvatskoj glavna indikacija za inzulinske pumpe u odraslih dijabetičara tip 1 su česte hipoglikemije, osobito noćne (71).

3.7.3.2. ORALNI INZULIN

Oralni inzulin predstavlja još jedan terapijski sustav inzulinske terapije koji je u ispitivanju. Fiziološke prepreke gastrointestinalnog trakta predstavljaju veliki izazov za optimalnu isporuku oralnog inzulina (pH želudca, enzimi tripsin, pepsin, sloj mucina). Glavni cilj u razvoju oralnih inzulina je omogućiti inzulinu ulazak u gastrointestinalni trakt (72). Rezultati su pokazali da nanomedicinski oralni inzulin na bazi lipida i polimera imaju poboljšanu ciljanu apsorpciju inzulina putem M stanica ili mehanizmom receptor posredovanom endocitozom. Nanomedicinski oralni inzulin uzrokuje kontroliranu hipoglikemiju prevladavajući glavne nedostatke potkožnih inzulina. Konjugati inzulina s vitaminom B12, folnom kiselinom, transferinom i s određenim peptidima koriste se za oralnu primjenu inzulina, osiguravaju bolji transport kroz crijevnu membranu i izdržavaju gastrointestinalni okoliš. Trenutna klinička ispitivanja oralnih inzulina pokazuju obećavajuće rezultate i predstavljaju dobar terapijski sustav za pacijente kojima je loša adherencija na subkutani inzulinski režim (73).

3.7.3.3. INHALACIJSKI INZULIN

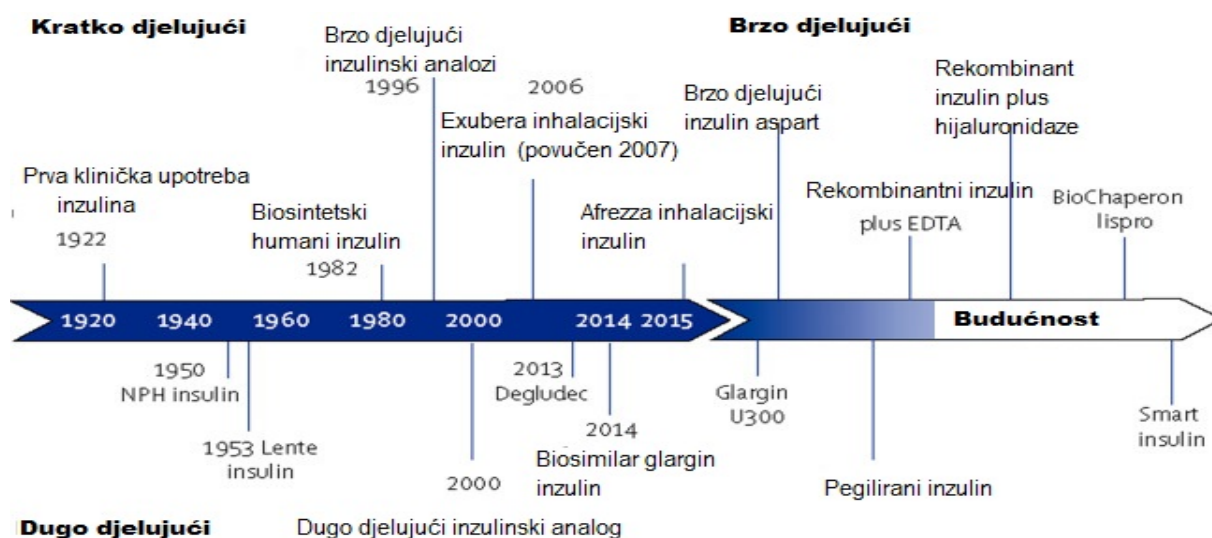
U potrazi za jednostavnijim terapijskim sustavom primjene inzulinske terapije razvijen je inhalacijski sustav za isporuku inzulina koji može pružiti neinvazivnu alternativu za pacijente s dijabetesom. Inhalirani inzulin može zaobići neugodan režim višestrukih dnevnih injekcija koje zahtijeva subkutana inzulinska terapija. Razvijeno je nekoliko inhalacijskih sustava za isporuku inzulina, no mnogo je istraga na ovom području

zaustavljeno ili odgođeno (74). Prvi inhalacijski inzulin je bio Pfizerov Exubera, koja je 2006. godine odobrena od strane FDA. Exubera je pokazala kliničku djelotvornost u kontroli glikemije i nisku razinu hipoglikemija, ali je brzo uklonjena s tržišta (2007.) zbog lošeg prihvatanja od strane pacijenata i propisivača (75).

Technosphere inzulin (TI), tehnologija izrade inhalacijskog inzulina, značajno poboljšava razine postprandijalne glukoze i ima povoljni PK/PD profil u usporedbi s potkožnim regularnim humanim inzulinom (76).

Afrezza inhalirani inzulin je 2015. godine odobren od strane FDA. Predstavlja novi, brži inhalacijski inzulin s drugačijim i sigurnijim farmakokinetičkim profilom u usporedbi s prethodno neuspjelim inhaliranim oblikom inzulina (77).

Na slici 34 prikazan je kronološki put razvoja inzulinske terapije kroz povijest, sadašnjost i pogled na buduće terapijske mogućnosti (78).



Slika 32. Pregled razvoja inzulinske terapije od otkrića do „pametne“ inzulinske terapije (78)

3.8. SIGURNOST I NUSPOJAVE INZULINSKE TERAPIJE

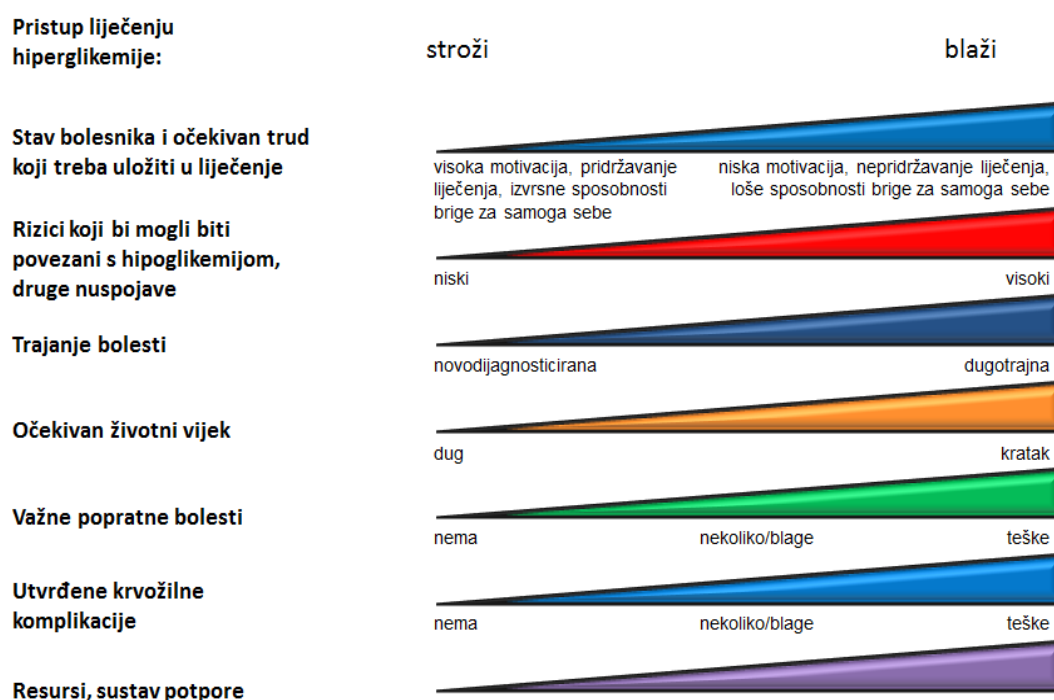
3.8.1. NUSPOJAVE LIJEČENJA INZULINOM

Inzulinska terapija ima svoje nuspojave kao što su rizik od hipoglikemije, porast tjelesne težine, alergije (preosjetljivost) na inzulin, imunološka rezistencija inzulina, lipodistrofija na mjestu primjene inzulina.

3.8.1.1. HIPOGLIKEMIJA

Hipoglikemija je stanje kada su vrijednosti glukoze u venskoj krvi ujutro natašte (12-16 sati gladovanja) niže od 2,8 mmol/L. Spada u najčešću komplikaciju, nuspojavu inzulinske terapije. Od 25 do 30% šećernih bolesnika liječenih inzulinom imaju jednu ili više hipoglikemijskih epizoda svake godine. Uobičajeni uzrok hipoglikemije je neusklađenost između vremena i količine ubrizgavanja inzulina, unosa hrane i vježbanja. U bolesnika koji su izloženi čestim hipoglikemijskim epizodama, simptomi koji upozoravaju na hipoglikemiju rjeđi su i mogu izostati, što predstavlja dodatnu opasnost. Simptomi hipoglikemije uključuju adrenergičke simptome i neuroglukopenične simptome. Adrenergički simptomi su rezultat otpuštanja adrenalina iz nadbubrežne žlijezde i nekih živčanih završetaka što dovodi do simptoma autonomne hiperaktivnosti obaju sustava. Aktivacijom simpatikusa hipoglikemija se očituje: palpitacijom, znojenjem, tahikardijom, nervozom, tremorom, parestezijom, a aktivacijom parasimpatikusa mučninom i gladi. Neuroglukopenični simptomi su: zbunjenost, osjećaj topline, umor, teški kognitivni poremećaji i napadaji te koma. Oni nastaju kao posljedica ne opskrbljenosti mozga s glukozom (79).

Prema randomiziranim kliničkim ispitivanjima i opservacijskim studijama, hipoglikemija ima veliki negativni utjecaj na morbiditet i mortalitet. S obzirom na prevalenciju šećerne bolesti tipa 2 i karakteristike bolesnika, hipoglikemija predstavlja znatno veći zdravstveno-ekonomski problem u ovoj populaciji (80). Upravo iz tih razloga i u ADA/EASD smjernicama naglašava se važnost izbjegavanja hipoglikemija prilikom liječenja T2DM, te su predloženi lijekovi kojima se može postići dobra regulacija glikemija (slika 33). Farmaceutska industrija radi na razvitku novih molekula i novih terapijskih sustava kojima bi se prevladao problem jatogene hipoglikemije (81,82).



Slika 33. Pristup upravljanja hipoglikemijom kod T2DM prema ADA/EASD- smjernicama

(81)

U kliničkim ispitivanjima usporedbom analoga brzog djelovanja, aspart inzulina i inzulina lispro, s prandijalnim regularnim inzulinom rizik od ozbiljnih hipoglikemijskih epizoda liječenjem analogima smanjen je za približno 20%. Noćne hipoglikemije su smanjene za skoro 70% u pacijenata koji su bili na terapiji aspart inzulinom u usporedbi s humanim regularnim inzulinom (83). Humani inzulinski analozi smanjili su rizik od hipoglikemije, ali on i dalje postoji (84). Novi bazalni inzulin degludek u kliničkim ispitivanjima pokazao je manje hipoglikemija, osobito noćnih u odnosu na druge bazalne inzuline (85).

3.8.1.2. IMUNOPATOLOGIJA INZULINSKE TERAPIJE

U bolesnika s dijabetesom koji su na inzulinskoj terapiji moguće je nastajanje protutijela na inzulin. Alergija i imunološka rezistencija na inzulin dva su glavna tipa imunoloških poremećaja u takvih bolesnika.

1) Alergija (preosjetljivost) na inzulin

Alergije na inzulin nisu česte. Riječ je o reakciji rane preosjetljivosti u kojoj otpuštanje histamina iz mastocita senzitiviranih protuinzulinskim IgE protutijelima uzrokuje lokalnu ili sistemsku urtikariju. Ovu preosjetljivost najčešće izazivaju neinzulinska proteinska onečišćenja. Primjena humanog inzulina i inzulinskih analoga dosta je smanjila incidenciju alergijske reakcije na inzulin, osobito lokalne.

2) Imunološka rezistencija na inzulin

U većine bolesnika na inzulinskoj terapiji razvija se niski titar cirkulirajućih protuinzulinskih IgG protutijela koji može uzrokovati rezistenciju na inzulin (79).

3.8.1.3. LIPODISTROFIJA NA MJESTU PRIMJENE

Supkutana primjena inzulina životinjskog podrijetla može uzrokovati atrofiju supkutanog masnog tkiva na mjestu primjene. Ovaj tip komplikacije je smanjen nakon razvoja humanih inzulina i analoga inzulina neutralnog pH.

Hipertrofija supkutanog masnog tkiva ostaje problem pri višekratnom injiciranju na isto mjesto, ali se može izbjeći promjenom mjesta injiciranja (79).

3.8.1.4. PORAST TJELESNE MASE

Terapija inzulinom ili intenziviranje terapije inzulinom obično dovodi do porasta tjelesne mase kod T1DM i T2DM, što negativno utječe na profil kardiovaskularnog rizika i može povećati morbiditet i mortalitet dijabetičkih pacijenata (86). Istraživanja su pokazala da se u prvoj godini nakon inicijalnog uvođenja inzulina u terapiju dijabetičara očekuje dobivanje 3 do 9 kilograma na težini i to uglavnom masnog tkiva. Pacijenti s T2DM često imaju više komorbiditeta, uključujući pretilost, koja zna biti pogoršana uvođenjem inzulina u terapiju (87). Mehanizam dobivanja težine na ovaj način nije dobro razjašnjen, ali je otkriveno da postoji veza s incidencijom ponavljajućih epizoda hipoglikemije. Istraživanja su pokazala da ponovljene jatogene hipoglikemije dovode do porasta tjelesne težine i da je takvo povećanje težine više povezano s višestrukim manjkom u metaboličkoj regulaciji nego s kroničnim porastom unosa kalorija (88). Randomizirane, kontrolirane studije su pokazale da upotreba bazalnog inzulina detemira dovodi do manjeg porasta tjelesne težine u usporedbi s drugim inzulinima.

Razvojem novih molekula i novih kombinacija inzulina kao što je ultradugodjelujući inzulin degludek i liraglutid smanjuje se rizik od porasta tjelesne težine (89).

3.8.2. KARDIOVASKULARNA SIGURNOST

Jedan od glavnih ciljeva liječenja kod bolesnika s dijabetesom je prevencija dijabetičkih komplikacija, uključujući kardiovaskularne bolesti. Pacijenti s T2DM imaju znatno veći rizik od razvoja KVB – infakta miokarda, zatajenja srca i moždanog udara. Bez obzira na jasan napredak u prevenciji i liječenju KVB, utjecaj T2DM na ishod KVB je značajan. Dostupni dokazi pokazuju da se rizik od makrovaskularnih komplikacija povećava s težinom hiperglikemije, a na to ukazuje odnos između metaboličkih poremećaja i oštećenja vaskularnog sustava koji je približno linearan (90). Postoje određeni dokazi da se postizanjem dobre kontrole glikemije smanjuje dugoročni kardiovaskularni rizik kod T1DM i T2DM.

Nakon devet desetljeća od prve kliničke upotrebe inzulina, dugoročni učinak inzulina na kardiovaskularni sustav još je uvijek djelomično nepoznat u usporedbi s drugim oralnim antidijabeticima za T2DM. Trenutno dostupni podatci pokazuju da analozi bazalnog inzulina imaju niži rizik od hipoglikemija od humanih inzulina i u T1DM i T2DM, što se povezuje da imaju i manje štetnih učinaka na kardiovaskularni sustav. Dostupne meta-analize objavljenih randomiziranih kontrolnih ispitivanja ne pokazuju nikakav povećani rizik od većih kardiovaskularnih događaja između različitih analoga bazalnog inzulina. Dokazivanje kardiovaskularne sigurnosti je obvezno za sve novo razvijene antidijabetike, uključujući inzulinske analoge.

U ORIGIN (*Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention*) studiji pokazana je kardiovaskularna sigurnost, tj. neutralni utjecaj na kardiovaskularne događaje inzulina glargin u bolesnike s novo dijagnosticiranim dijabetesom (91).

Studija DEVOTE je uspoređivala kardiovaskularnu sigurnost inzulina degludeka s inzulinom glarginom u pacijenata T2DM s visokim rizikom od kardiovaskularnih događaja i dokazala je da inzulin degludek ima neznatno veću kardiovaskularnu sigurnost u odnosu na inzulin glargin. S inzulinom degludekom, prema studiji, može se postići bolja kontrola glikemije bez straha od hipoglikemije i bez štetnih učinaka na kardiovaskularni sustav. Dobiveni podatci bi trebali potaknuti pravodobno korištenje inzulina u pacijenata T2DM, uključujući one s faktorima kardiovaskularnog rizika (92).

Nakon ACCORD studije, u kojoj se pokazalo da intenzivnim liječenjem bolesnika s T2DM i visokim kardiovaskularnim rizikom je povezano s visokim rizikom od CV mortaliteta, Siraj i suradnici su analizirali je li doza inzulina povezana s CV mortalitetom u ACCORD studiji. Dobivenom analizom odbačena je hipoteza da doza inzulina može pridonijeti CV mortalitetu. Dokazano je da ne postoji povezanost između doze inzulina i CV mortaliteta, što se nastavlja na zaključke iz ORIGIN studije (93,94). Dobiveni zaključak je u skladu s onim što je zabilježeno u studiji DCCT (*Diabetes Control And Complications Trial*) i UKPDS studiji (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*). U DCCT studiji bilo je manje CV događaja gdje su pacijenti s T1DM primali veće doze inzulina u usporedbi s konvencionalnom skupinom. Slično tome, u UKPDS studiji nije pronađen porast CV događaja među pojedincima kojima je dodijeljen bio inzulin za liječenje T2DM u usporedbi sa sulfonilurejom ili konvencionalnom terapijom (95, 96).

UKPDS studija je pokazala da će liječenje dijabetesa s ciljnim HbA1c < 7% smanjiti neke vaskularne događaje. U studiji je zaključeno da smanjenje HbA1c za 1% smanjuje rizik od smrti za 21%, infarkt miokarda za 14% i za 37% mikrovaskularne komplikacije (97).

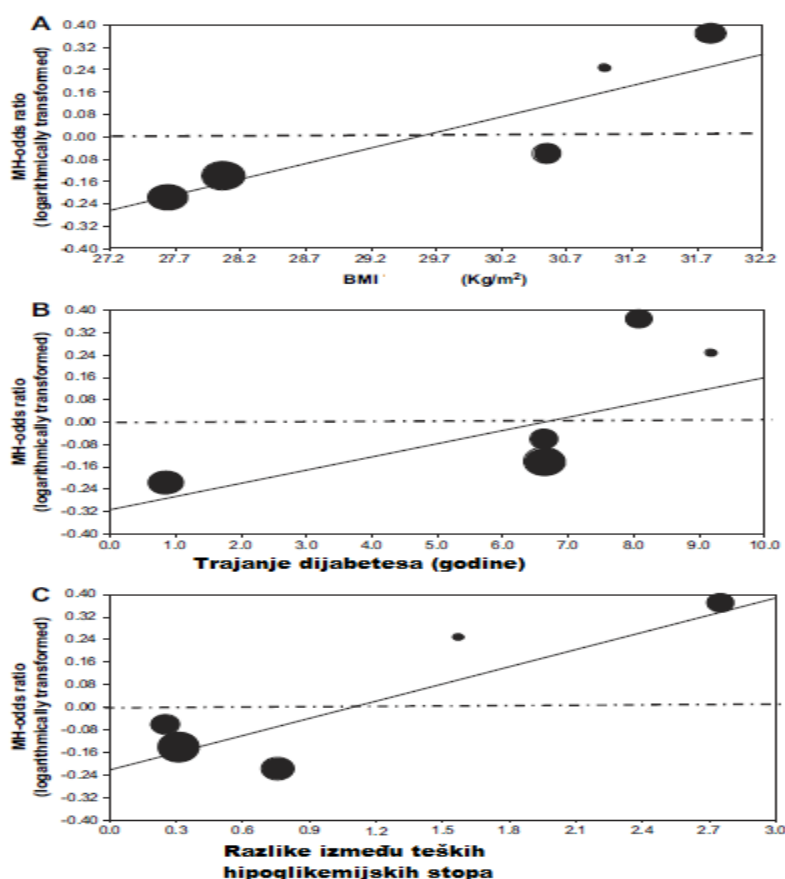
VADT studija primarno je prikazala rezultate CV događaja. Istraživanje je obuhvatilo T2DM pacijente koji nisu bili dobro kontrolirani s inzulinom ili maksimalnim dozama oralnih antidijabetika. U jednoj skupini su bili bolesnici T2DM na kojima je provedena strategija intenzivne glikemijske kontrole i druga skupina standardne glikemijske kontrole. Kumulativni primarni ishod je bio bez statističke značajnosti niži u intenzivnoj grupi. Dodatna VADT studija je pokazala da intenzivna glikemijska kontrola značajno reducira primarne CV događaje u bolesnika s manjom početnom aterosklerozom, ali ne kod pacijenata s već dijagnosticiranom aterosklerozom. Post hoc analiza je pokazala da su pacijenti koji su imali dijabetes manje od 15 godina imali smanjeni mortalitet u intenzivnoj skupini, za razliku od pacijenata koji su imali dijabetes više od 20 godina – oni su imali viši mortalitet u skupini intenzivne kontrole glikemije (95).

Meta-analiza ACCORD, ADVANCE i VADT studija (utjecaj intenzivne glikemijske kontrole na kardiovaskularni sustav) je pokazala da je snižavanje glukoze skromno (9%), ali statistički značajno reducira velike CV događaje (95).

Meta-analiza studija ACCORD, ADVANCE, PROactive, UKPDS i VADT je analizirala povezanost između intenzivne kontrole glukoze kod pacijenata s dijabetesom po skupinama (A visoki BMI, B već dugo prisutan dijabetes, C skupina pacijenata s teškim hipoglikemijama) s kardiovaskularnim mortalitetom. Rezultat ispitivanja prikazan je na

slici 34. Pronađena je značajna korelacija između ispitivanih skupina tj. ispitivane skupine su bile povezane s negativnim utjecajem intenzivne kontrole glukoze na kardiovaskularni mortalitet.

Meta analiza je također pokazala da intenzivna hipoglikemijska terapija u bolesnika s T2DM dovodi do značajnog smanjenja incidencije infakta miokarda, dok ne utječe na incidenciju moždanog udara i kardiovaskularne smrtnosti. Hipoglikemija inducirana intenziviranjem liječenja mogla bi biti povezana s povećanom kardiovaskularnom smrtnošću (97,98).



Slika 34. Korelacija bazalnog BMI (A), trajanje dijabetesa (B) i teške hipoglikemije (C) s efektom intenzivne kontrole glukoze na kardiovaskularni mortalitet (97)

4. REZULTATI I RASPRAVA

Šećerna bolest je jedna od najvećih globalnih zdravstvenih problema 21. stoljeća. Prevalencija šećerne bolesti stalno je u porastu i po procjenama se očekuje da se u svijetu uskoro dosegne brojka od pola milijarde oboljelih. Svi bolesnici s T1DM i većina bolesnika s T2DM trebaju inzulinsku terapiju.

Jedan od najvećih pronalazaka u povijesti medicine je otkriće i izolacija inzulina. Rani inzulin bio je životinjskog porijekla, topljiv, kratkog djelovanja te nepročišćen. Dugoročna glikemijska kontrola je bila slaba, alergije na inzulin uobičajene i dolazilo je do imunogenosti. Radom na produljenju djelovanja životinjskog inzulina dolazi do razvoja PZI protamin cink inzulina, a deset godina kasnije i NPH inzulin formulacije. Natural protamin Hagedorn NPH je bio dugodjelujući bazalni agens prije razvoja bazalnih inzulinskih analoga. Njegov nedostatak je bio dosta hipoglikemija, osobito noćnih. Kao praktičnija alternativa životinjskim inzulinima dolazi do razvoja sintetskih i semisintetskih inzulina, ali hipoglikemija je ostala dominantan problem.

Razvojem rekombinantne DNA tehnologije dolazi do proizvodnje humanih inzulina; kratkodjelujućeg, regularnog inzulina i srednjedugodjelujućeg inzulina, intermitentnog NPH inzulina. Nedostatak regularnog humanog inzulina je spora apsorpcija, time i usporeni početak djelovanja te dugo trajanje djelovanja. Intermitentni NPH inzulin je suspenzija koja se mora miješati prije injekcije, što dovodi do značajnih razlika u bioraspoloživosti. Apsorpcija je nepredvidljiva, zbog *peaka* u profilu ima veći rizik od hipoglikemija te djelovanje nije ravnomjerno tijekom 24 sata. Zbog ograničenja RHI i intermitentnog NPH inzulina da oponašaju izlučivanje inzulina kod zdravog pojedinca,

dolazi do njihovog kombiniranja u uređajima oblika olovke tj. razvoja predmiješanih inzulina. Predmiješani humani inzulin je poboljšao glikemijsku kontrolu nakon obroka, danju i noću, smanjena je varijabilnost i poboljšana adherencija pacijenta, tj. smanjile su se potrebe za injekcijama po danu.

Novi inzulinski preparati su trebali riješiti problem bržeg početka i kraćeg trajanja djelovanja, tj. da se mogu primjenjivati neposredno prije jela ili dužeg djelovanja bez hipoglikemija između injekcija. U traženju inzulina s predvidljivom apsorpcijom i učinkovitošću dolazi do razvoja humanih inzulinskih analoga. Kod analoga se genetski kod za pojedine aminokiseline modificira. Razvojem inzulinskih analoga omogućeno je bolje oponašanje endogenog lučenja inzulina, predvidljiva apsorpcija (ultrakratko, ultradugo), prikladniji PK/PD profil te su se dokazano smanjile nuspojave kao što su hipoglikemija i dobitak na tjelesnoj težini. Predmiješani analozi su se razvili da bi se smanjila pogreška pacijenta pri kombiniranju inzulina te kako bi se osigurala bazalna i bolus pokrivenost u jednom ubrizgavanju.

U kliničkim istraživanjima pokazalo se da ne postoji značajna razlika između brzodjelujućih inzulina (lispo, aspart, glulizin), premda su različite molekule koje imaju sličnu dinamiku djelovanja. Brzodjelujući analozi pokazali su se superiornijima u usporedbi s regularnim humanim inzulinom.

S ciljem dužeg vremena djelovanja, manje varijabilnosti u postizanju kontrole glikemije te fleksibilnijeg doziranja inzulinske terapije, dolazi do razvoja dugodjelujućih inzulina, detemira i glargin inzulina. Ispitivanja su pokazala da se dugodjelujući inzulini međusobno razlikuju po PK/PD profilu, što je u ovom radu detaljno prikazano.

I dalje se radi na razvitku bazalnih inzulina koji će imati dulje vrijeme djelovanja i ravniji profil vremenskog djelovanja, što znači niži rizik od hipoglikemija. S unaprijeđenjem navedenih parametara dolazi do razvoja novih dugodjelujućih inzulina, glargina-300 UI i degludek inzulina. Oni su se pokazali osobito superiornijima u redukciji ozbiljnih noćnih hipoglikemija u usporedbi s Gla-100 inzulinom. Nova generacija dugodjelujućih inzulina neće napraviti nikakvu revoluciju u liječenju i vođenju dijabetesa, ali se razvijaju da bi unaprijedili prijašnje dugodjelujuće inzuline.

Razvoj dobro toleriranog i učinkovitog GRI (*Glucose-responsive insulin*) obećava da će se poboljšati zdravlje i kvaliteta života bolesnika s T1DM i bolesnika s T2DM. Ukratko, GRI tehnologija nudi nadu u pružanje intenzivne kontrole glikemije bez povećanog rizika od hipoglikemija i nudi manje opterećenje na pacijente. Iako CGM- pumpa GRI predstavlja najrazvijeniju komponentu tehnologije, trenutne inovacije bazirane na matriksu i molekularno GRI sugeriraju obećavajući put k funkcionalnoj zamjeni gušteračinih beta stanica.

Liječenja šećerne bolesti tip 1 i tip 2 usredotočuje se na poboljšanje glikemije pomoću modifikacije životnog stila i farmakološke terapije s ciljem smanjenja rizika i napredovanja mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija. Značajne studije DCCT (*Diabetes Control And Complications Trial Research Group*, 1993) u T1DM i UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) u T2DM su pokazale da je intenzivna glikemijska kontrola poboljšala ishode liječenja bolesnika, tj. smanjene su posebno mikrovaskularne komplikacije, dok efekt na makrovaskularne komplikacije nije potpuno razjašnjen. Nakon devet desetljeća od prve kliničke upotrebe inzulina,

dugoročni učinak inzulina na kardiovaskularni sustav je još uvijek djelomično nepoznat u usporedbi s drugim antidijabeticima za T2DM.

Stroga glikemijska kontrola usporava ili sprječava mikrovaskularne komplikacije u T1DM i vjerojatno će biti korisno u ranim fazama T2DM. Ipak, agresivni inzulinski režim povećava akutne i dugoročne rizike od hipoglikemija i to može biti povezano sa kardiovaskularnim morbiditetom i mortalitetom, što predstavlja izazov u liječenju šećerne bolesti.

Rizik od hipoglikemije i porasta tjelesne mase i dalje predstavljaju veliki problem inzulinske terapije. Sintenzom novih molekula navedeni rizici se sve više smanjuju.

5. ZAKLJUČAK

Razvojem i napredovanjem inzulinske terapije kroz povijest pacijentima s T1DM i T2DM poboljšane su regulacija šećerne bolesti i kvaliteta života te produžen životni vijek. Kroz povijest razvoja inzulinske terapije radilo se na pročišćavanju ekstrakta inzulina, produljenju djelovanja inzulina, smanjenju imunogenosti, biosintezi inzulina, rekombinantnoj proizvodnji te razvoju humanih inzulina i njihovih analoga. Svaka nova generacija inzulina ima određene farmaceutske i farmakokinetičke/farmakodinamske prednosti koje su se u praksi pokazale kroz bolju regulaciju šećerne bolesti te se smanjio rizik od nuspojava, poglavito hipoglikemije i porasta tjelesne težine.

U razvitku su i dalje bazalni inzulini koji će imati dulje vrijeme i ravniji profil djelovanja, što znači niži rizik od hipoglikemija, a radi se i na smanjenju varijabilnosti farmakokinetike, što omogućuje bolju regulaciju glikemije uz manji rizik od hipoglikemije.

Tehnološki napredak krajem 20. i početkom 21. stoljeća omogućili su bolju kontrolu razine glukoze i alternativne načine primjene inzulina (npr. inzulinska pumpa). Inzulinske pumpe su stekle nove funkcije, ali još uvijek nisu u stanju upravljati dijabetesom na potpuno automatski način. Sustav zatvorene petlje je još u razvitku, što predstavlja novi i daljnji izazov u razvijanju inzulinske terapije.

Potrebna su daljnja istraživanja na području dijabetesa i inzulinske terapije, neka pitanja ostaju i dalje aktualna:

- Postoji li mogućnost vratiti funkciju i masu beta stanica kod bolesnika sa šećernom bolesti i time spriječiti njegovo napredovanje?

- Koje su dugoročne kardiovaskularne koristi/rizici od trenutno dostupne inzulinske terapije?
- Hoće li „bionički pankreas“ naći mjesto u kliničkom liječenju dijabetesa?
- Možemo li pronaći jedinstven lijek za dijabetes?

6. LITERATURA

1. Guyton CA, Hall EJ, Guyton i Hall, Medicinska fiziologija – udžbenik, 12. izdanje, Medicinska naknada; 2012, str. 939-950.
2. Katzung GB, Masters BS, Trevor JA, Temeljna i klinička farmakologija, jedanaesto izdanje, Zagreb, Medicinska naklada; 2011, str. 727-751.
3. Diana Mikiewicz, et al. Soluble insulin analogs combining rapid- and long-acting hypoglycemic properties – From an efficient *E. coli* expression system to a pharmaceutical formulation. PloS One. 2017;12(3): e0172600.
4. Bulous R, Donnelly R, Handbook of Diabetes, UK, Wiley-Blackwell, 2010;4, str.1-250.
5. Zhuo Fu, Elizabeth R. Gilbert, and Dongmin Liu, Regulation of Insulin Synthesis and Secretion and Pancreatic Beta-Cell Dysfunction in Diabetes. Curr Diabetes Rev. 2013;9(1):25–53.
6. Kujundžić M. i suradnici, Klinička patofiziologija za studente Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta, Zagreb, Farmaceutsko-biokemijski fakultet;2003,str. 283-293.
7. Francetić I, Vitezić D. Klinička farmakologija, drugo, promijenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb, Medicinska naklada; 2014,str. 422-426.
8. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Farmakologija. Zagreb, Golden marketing-Tehnička knjiga; 2006, str. 380-384.

9. [http://file.zums.ac.ir/ebook/202-Handbook%20of%20Diabetes,%204%20Edition-Rudy%20Bilous%20Richard%20Donnelly-1405184094-Wiley-2010-248-\\$89.pdf](http://file.zums.ac.ir/ebook/202-Handbook%20of%20Diabetes,%204%20Edition-Rudy%20Bilous%20Richard%20Donnelly-1405184094-Wiley-2010-248-$89.pdf), pristupljeno 3. ožujka 2017.
10. Rahelić D, Hrvatske smjernice za farmakološko liječenje šećerne bolesti tipa 2. Liječ. vjesn. 2016;138:1-21.
11. Kokić S. i suradnici. Hrvatske smjernice za liječenje šećerne bolesti tipa 2. Medix 2011;17(2):8-34.
12. Diabetes Care Program of Nova Scotia (DCPNS), Insulin dose adjustment policies & guidelines manual, 2016;21-38.
13. Frank Lavernia Treating Hyperglycemia and Diabetes With Insulin Therapy: Transition From Inpatient to Outpatient Care. Medscape J Med. 2008;10(9):216.
14. Zagrebačko dijabetičko društvo, Udruga za promicanje zdravlja osoba oboljelih od dijabetesa. Dostupno na <http://zadi.hr/clanci/dijabetes/tip-2/inzulinska-terapija-kada-kako-i-zasto/>, pristupljeno 19. travnja 2017.
15. Poljičanin T, Metelko Ž, Epidemiologija šećerne bolesti u Hrvatskoj i svijetu. Medix 2009; XV(80/81):82-88.
16. The History of Insulin. Dostupno na http://content.karger.com/produktedb/katalogteile/isbn3_8055/_83/_53/insulin_02.pdf Pristupljeno 19. travnja 2017.
17. Fry A, G.Dip.Mech.E., A.Inst.Pckg., Insulin Delivery Device Technology 2012: Where Are We after 90 Years?; Journal of Diabetes Science and Technology, 2012; 6(4):947-953.

18. Piljac A, Metelko Ž, Inzulinska terapija u liječenju šećerne bolesti. Medix 2009; XV (80/81):116-121.
19. Strakosch C, The Discovery of insulin, University Endocrine Department, Greenslopes Private Hospital, Brisbane Australia, 2004./2005.;1-17.
20. Tibaldi JM, Evolution of Insulin Development: Focus on Key Parameters. Springer Healthcare, 2012;29 (7):590-619.
21. Garber AJ, Bode B, et al., Basal insulin 4.0: Updating your clinical practice with ultralong-acting insulines and insulin combination therapy. Official journal of the American association of clinical endocrinologists, 2016;22(5):1-26.
22. King KM, A history of insulin: from discovery to modern alternatives. British Journal of Nursing, 2003;12(19):1137-1141.
23. Grunberger G. The need for better insulin therapy. Diabetes, Obesity and Metabolism, 2013;15(1):1-5.
24. Poon K, King AB Glargine and detemir: Safety and efficacy profiles of the long-acting basal insulin analogs. Drug Healthc Patient Saf. 2010;2:213-23.
25. Philips JC, Scheen A. Insulin detemir in the treatment of type 1 and type 2 diabetes. Vasc Health Risk Manag. 2006;2(3):277-83.
26. Wakil A, Atkin SL Efficacy and safety of ultra-long-acting insulin degludec. Ther Adv Endocrinol Metab. 2012;3(2):55-9.
27. Eliaschewitz FG, Barreto T, Concepts and clinical use of ultra-long basal insulin. Diabetol Metab Syndr, 2016;8:2.

28. Vugec Mihok J, Suvremene smjernice u liječenju šećerne bolesti tipa 2, Pharmabiz, 2016;4(21): 38-44.
29. Francetić I, et al. Farmakoterapijski priručnik, Zagreb, Medicinska naklada 2015; 7:114-119.
30. HALMED: Baza lijekova, Insulini ATK A 10 A
Available at: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/#rezultati>, pristupljeno 23. listopada 2016.
31. <http://www.almp.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-08-02-168.pdf> Pristupljeno 14. svibnja 2017.
32. http://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/SPC_UP-I-530-09-16-01-100.pdf, pristupljeno 14. svibnja 2017.
33. Heller S, Kozlovski P, Kurtzhals P. Insulin's 85th anniversary – An enduring medical miracle. Diabetes Res Clin Pract 2007;**78**(2):149–58.
34. <http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-14-02-45.pdf> pristupljeno 14. svibnja 2017.
35. Lindholm A. New insulins in the treatment of diabetes mellitus. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2002;16(3):475–92.
36. <http://www.almp.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-09-02-503.pdf>, pristupljeno 16. svibnja 2017.
37. <http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-10-02-117.pdf>, pristupljeno 16. svibnja 2017.
38. <http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-10-01-34.pdf>, pristupljeno 16. svibnja 2017.

39. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160511134904/anx_134904_hr.pdf, pristupljeno 17. svibnja 2017.
40. Marušić S, Šećerna bolest tipa 2 – mogućnosti inzulinske terapije. Pharmabiz 2017;5(25): 42-44.
41. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews, and Neil HAW, 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2008;359:1577-89.
42. Lovre D, & Fonseca V, Benefits of timely basal insulin control in patients with type 2 diabetes, Journal of Diabetes and Its Complications. 2015; 29(2):295-301.
43. <http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-07-01-231.pdf>, pristupljeno 18. svibnja 2017.
44. Mannucci E., Giannini S. and Dicembrini I. Cardiovascular effects of basal insulins. Drug Healthc Patient Saf. 2015;7:113–120.
45. <http://www.almp.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-10-02-103.pdf> pristupljeno 18. svibnja 2017.
46. Freeman SJ, Insulin Analog Therapy: Improving the Match With Physiologic Insulin Secretion. The Journal of the American Osteopathic Association. 2009; 109:26-36.
47. Lechleitner M, Hoppichler F, Insulin therap. Wien Med Wochenschr, 2011; 161/11-12:300-304.

48. Brown AM, Davis SC, Fleming WL, Fleming WJ, The role of Toujeo, insulin glargine U-300, in the treatment of diabetes mellitus. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners*. 2016;28(9):503-9.
49. Riddle CM et al, New Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Glargine 100 Units/ML in People With Type 2 Diabetes Using Basal and Mealtime Insulin: Glucose Control and Hypoglycemia in a 6-Month Randomized Controlled Trial (EDITION 1). *Diabetes Care* 2014;37:2755-2762.
50. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160413134666/anx_134666_hr.pdf, pristupljeno 19. svibnja 2017.
51. Lajara R, Cengiz E, Tanenberg JR, The role of the new basal insulin analogs in addressing unmet clinical needs in people with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Centres of American Inc, Plano, TX*, 2017;3:1-24.
52. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J, Kaiser T, Pieber TR, Siebenhofer A. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; 2:1-75.
53. Heise T, Nørskov M, et al. Insulin degludec: lower day-to-day and within variability in pharmacodynamics response compared to insulin glargine 300 U/mL in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(7):1032-1039.
54. Heller S, Buse J, Fisher M, et al. Insulin degludec, ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in

type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3 randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet* 2012;379:1489–97.

55. Evans M, Wolden M, Gundgaard J, Chubb B, Christensen T. Cost-effectiveness of insulin degludec compared with insulin glargine for patients with type 2 diabetes treated with basal insulin – from the UK health care cost perspective. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(4):366-75.
56. Gough CLS, Bhargava A, Jain R, et al., Low-Volume Insulin Degludec 200 units/mL Once Daily Improves Glycemic Control Similar to Insulin Glargine With a Low Risk of Hypoglycemia in Insulin-Naïve Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2013;36(9):2536-42.
57. Byrd RA, Owens RA, Blackburne JL, Coutant DE, Farmen MW, Michael MD, Moyers JS, Schultze AE, Sievert MK, Tripathi NK, Vahle JL, Nonclinical pharmacology and toxicology of the first biosimilar insulin glargine drug product (BASAGLAR®/ABASAGLAR®) approved in the European Union. *Regulatory Toxicology and Pharmacology.* 2017;88:56-65.
58. Srailey M and Conway ES. Review of the Next Generation of Long-Acting Basal Insulins: Insulin Degludec and Insulin Glargine. *Consult Pharm.* 2017;32:42-6.
59. Garber AJ, Wahlem J, Wahl T, Bressler P, Braceras R, Allem E, Jain R, Attainment of glycaemic goals in type 2 diabetes with once-, twice-, or thrice-daily dosing with biphasic insulin aspart 70/30 (The 1-2-3 study), *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2006;8:58-66.
60. Evans M, Schumm-Draeger PM, Vora J, King AB, A review of modern insulin analogue pharmacokinetic and pharmacodynamics profiles in type 2 diabetes:

improvements and limitations, *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2011;13:677-684.

61. Ilag LL, Kerr L, Malone KJ and Tan HM, Prandial Premixed Insulin Analogue Regimens Versus Basal Insulin Analogue Regimens in the Management of Type 2 Diabetes: An Evidence-Based Comparison, *Clinical Therapeutics*. 2007;29:1254-1270.
62. Atkin S, Javed Z and Fulcher G. Insulin degludec and insulin aspart: novel insulins for the management of diabetes mellitus. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2015;6(6):375–388.
63. Wang W, Liu H, Xiao S, Liu S, Li X, Yu P, Effects of Insulin Plus Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists (GLP-1RAs) in Treating Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Ther*. 2017;8(4):727-738.
64. Stinkens K, Peene B, Mathieu C : Insulin degludec +liraglutide: a complementary combination, *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2016;16(9):1171-7.
65. Morales J. and Merker L. Minimizing Hypoglycemia and Weight Gain with Intensive Glucose Control: Potential Benefits of a New Combination Therapy (IDegLira) *Adv Ther*. 2015;32(5):391–403.
66. Rege NK, Phillips NFB. and Weiss MA. Development of glucose-responsive “smart” insulin systems. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017;24(4):267-278.

67. Alsaleh FM, Smith FJ, Keady S, and Taylor KMG, Insulin pumps: from inception to the present and toward the future. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2010;35:127–138.
68. Heller S, Kozlovski P, Kurtzhals P, Insulin's 85th anniversary—an enduring medical miracle. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2007;78:149–158.
69. Valla V, Therapeutics of Diabetes Mellitus: Focus on Insulin Analogues and Insulin Pumps. *Exp Diabetes Res*. 2010;2010(178372):1-14.
70. Cengiz E, Sherr JL, Weinzimer AS and Tamborlane WV, New-generation diabetes management: glucose sensor-augmented insulin pump therapy. *Expert Rev Med Devices*. 2011;8(4):449–458.
71. Baretić M, Kraljević I, Renar IP Nocturnal hypoglycemia – The main indication for insulin pump therapy in adulthood. *Acta Clin Croat*. 2016;55(1):93-9.
72. Nur M, Vasiljevic T, Can natural polymers assist in delivering insulin orally? *International Journal of Biological Macromolecules*. 2017;103:889-901.
73. Kaklotar D, Agrawal P, Abdulla A *et al*. Transition from passive to active targeting of oral insulin nanomedicines: enhancement in bioavailability and glycemic control in diabetes. *Nanomedicine (Lond)*. 2016;11(11):1465-86.
74. Mohanty RR, Das S. Inhaled Insulin –Current Direction of Insulin Research. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(4):OE01–OE02.
75. Bailey JC and Barnett HA. Why is Exubera being withdrawn? *BMJ*. 2007; 335(7630):1156.
76. Rüppel D, Dahmen R, Boss A, R Jäger, Grant M, Baughman R and Klabunde T., A Population Dose–Response Model for Inhaled Technosphere Insulin

Administered to Healthy Subjects. CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol. 2017; 6(6):365-372.

77. Nuffer W, Trujillo MJ, and Ellis LS, Technosphere Insulin (Afrezza): A New, Inhaled Prandial Insulin. *Annals of Pharmacotherapy*, 2015;49(1):99–106.
78. Chan A, Miccoli R, Dardano A, Del Prato S, New forms of insulin and insulin therapies for the treatment of type 2 diabetes. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 2015;3(8):638-52.
79. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B, *Interna medicina*, četvrto promijenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb, Ljevak naklada; 2008, str. 1244-1264.
80. Berković CM, Jatrogena hipoglikemija u oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 – podcijenjen problem. *Medix* ,2013;XIX (196)107/108:196-198.
81. Inzucchi SE, Bergensta MR, Buse BJ, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters LA, Tsapas A, Wender R, and Matthews RD. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach. *Diabetes Care* 2015;38:140–149.
82. Cryer PE. Symptoms of hypoglycemia, thresholds for their occurrence, and hypoglycemia unawareness. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1999;28(3):495-500.
83. Mannucci E. et all Prevention of cardiovascular disease through glycemic control in type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials; *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*, 2009;19:604-612.

84. Karmal DA, Dixon NA, Bain CS. Safety and side effects of the insuline analogues. *Expert Opin. Drug Saf.* 2006; **5**(1):131-143.
85. Jean-Pierre Le Floch. Critical appraisal of the safety and efficacy of insulin detemir in glycemic control and cardiovascular risk management in diabetics. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2010; **3**:197–213.
86. Russell-Jones D. and Khan R. Insulin-associated weight gain in diabetes – causes, effects and coping strategies; *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2007; **9**:799–812.
87. Brown A, Guess N¹, Dornhorst A, Taheri S, Frost G. Insulin-associated weight gain in obese type 2 diabetes mellitus patients – what can be done? *Diabetes Obes Metab.* 2017;**19**(12):1655-1668.
88. McNay CE, Teske AJ, Kotz MC, Long-term, intermittent, insulin-induced hypoglycemia produces marked obesity without hyperphagia or insulin resistance: A model for weight gain with intensive insulin therapy. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2013; **304**(2):E131–E138.
89. Hermansen K. and Davies M., Does insulin detemir have a role in reducing risk of insulin-associated weight gain? *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 2007;**9**; 209–217.
90. George Dailey, Early and Intensive Therapy for Management of Hyperglycemia and Cardiovascular Risk Factors in Patients with Type 2 Diabetes. *Clinical Therapeutics.* 2011;**33**(6):665-678.

91. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Rydén LE, Yusuf S. Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012; 367(4):319-28.
92. Kalra S, Auxiliendo, Primum Non Nocere: A Preliminary View of the DEVOTE Trial Comparing Cardiovascular Safety of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine in Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther*. 2017;8(2):213-217.
93. Siraj SE, Rubin JR, Riddle MC et al Insulin Dose and Cardiovascular Mortality in the ACCORD Trial. *Diabetes Care*. 2015;38(11):2000–2008.
94. Hanefeld M, Monnier L, Schnell O. and Owens D. Early Treatment with Basal Insulin Glargine in People with Type 2 Diabetes: Lessons from ORIGIN and Other Cardiovascular Trials. *Diabetes Ther*; 2016;7(2):187-201.
95. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2014. *Diabetes Care*. 2014;37(1):S14-S80.
96. Chatterjee S and Davies MJ Current management of diabetes mellitus and future directions in care. *Postgrad Med J*. 2015;0:1–10.
97. Fordan S and Raski P. Vascular effects of rapid-acting insulin analogs in the diabetic patient: a review. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5:225–231.

98. Paneni F, Lüscher TF. Cardiovascular Protection in the Treatment of Type 2 Diabetes: A Review of Clinical Trial Results Across Drug Classes, The American Journal of Cardiology. 2017;120(1S):S17-S27.

SKRAĆENICE

DM, diabetes mellitus

T1DM, type 1 diabetes mellitus

T2DM, type 2 diabetes mellitus

PZI, protamin cink inzulin

NPH, natural protamin Hagedorn

FPG, fasting plasma glucose = koncentracija šećera u krvi natašte

PPG, postprandial plasma glucose = koncentracija šećera u krvi 1-2 sata nakon obroka

PK, farmakokinetika

PD, farmakodinamika

GLP-1RA, glucagon-like peptide-1 receptor agonist

GRI, glucose-responsive insulin

CGM, continuous glucose monitoring

CSII, kontinuirana potkožna inzulinska infuzija

MDI, multiple daily injections

SAP, sensor-augmented pump

ACCORD, Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Trial

ADVANCE, Action in Diabetes and Vascular Disease

PROactive, PROspective pioglitAzone Clinical Trial in macroVascular Events

VADT, Veterans Affairs Diabetes Trial

UKPDS, United Kingdom Prospective Diabetes Study

DCCT, Diabetes Control and Complications Trial

ADA, American Diabetes Association

EASD, European Association for the Study of Diabetes

BOT= bazal-oral terapija

IDegAsp, koformulacija degludeg-aspart

Glargin U 300= Gla-300

Glargin U 100= Gla-100

KVB = kardiovaskularne bolesti